

PEMBROLIZUMAB

en neoadyuvancia en combinación con quimioterapia y, después de la cirugía, en monoterapia en adyuvancia en cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de elaboración: mayo 2023
Revisión en reunión GHEMA: noviembre 2023
Revisión final SAS: noviembre 2024

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.1 Área descriptiva del medicamento	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	7
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	8
4.1 Mecanismo de acción.	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	8
4.3 Posología, forma de preparación y administración.	9
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	10
4.5 Farmacocinética.	10
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	10
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	11
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	12
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	18
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	18
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:	20
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	20
C. Relevancia clínica de los resultados	20
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.	20
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.	21
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)	21
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	21
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	21
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	21
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)	21
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	21

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia	22
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	22
5.4.1 Guías de Práctica clínica	22
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	22
5.4.3 Opiniones de expertos	23
5.4.4 Otras fuentes.	23
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	23
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	23
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	23
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	25
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	26
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	26
7. AREA ECONÓMICA	26
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental	26
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados	27
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	28
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	29
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	29
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	29
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	30
8.1 Descripción de la conveniencia	30
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento	30
9. AREA DE CONCLUSIONES.	30
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	30
9.2 Decisión	32
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	32
9.4 Plan de seguimiento	32
10. BIBLIOGRAFÍA	32

Glosario:

AC: Doxorubicina y ciclofosfamida.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AI: Análisis intermedio.

AVAC: Años de vida ajustados por calidad.

AVG: Año de vida ganado.

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.*

CMTN: Cáncer de mama triple negativo.

CV: Coeficiente de variación.

EA: Eventos adversos.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group.*

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer.*

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica.

ESMO-MCBS: Escala de magnitud de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

EPAR: *European public assessment report.*

FDA: *Food and Drug Administration.*

HAS: *Haute Autorité de Santé.*

HER: Factor de crecimiento epidérmico humano.

IPAT: Informe de Posicionamiento Terapéutico

IQWiG: *Institute for Quality and Efficiency in Health Care.*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

PD-1 / PDL-1: Proteína 1 de muerte celular programada / ligando 1 de muerte programada.

RPC: Respuesta patológica completa.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de eventos.

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA) y por el Servicio Andaluz de Salud (SAS).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Citar este informe como:

González Padilla, M; Carrasco Gomariz M; López Escoz, R. PEMBROLIZUMAB en neoadyuvancia en combinación con quimioterapia y, después de la cirugía, en monoterapia en adyuvancia en cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía. Mayo/2024.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>

<https://web.sas.junta-andalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/farmacia-y-prestaciones/uso-racional-del-medicamento/guia-farmacoterapeutica-de-hospitales/evaluaciones-informes-marco-y-protocolos>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)** versión 4.0¹ y Guía EE e IP²

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pembrolizumab.

Indicación clínica: Tratamiento en adultos con cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

Autores / Revisores: Marta González Padilla, Manuel Carrasco Gomariz, Raquel López Escoz.

Tipo de informe: Original.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses.

Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión solicitada por el grupo GHEMA debido a que se trata de una nueva indicación de un fármaco ya comercializado y financiado en otras indicaciones, cuya posición terapéutica requiere evaluación en el entorno hospitalario.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento³

Nombre genérico: Pembrolizumab.

Nombre comercial: Keytruda®.

Laboratorio: Merck Sharp and Dohme B.V.

Grupo terapéutico. Denominación: agentes antineoplásicos, inhibidores de la PD-1/PDL-1 (proteína 1 de muerte celular programada / ligando 1 de muerte programada).

Código ATC: L01FF02.

Vía de administración: Intravenosa.

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

Información de registro: Vía de registro centralizado por EMA (17/07/2015). AEMPS (23/09/2016).

Tabla 1. Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código nacional	Coste por unidad PVL + IVA*
Keytruda ® 25 mg/ml vial 4 mL	1 vial	712570	3.430,49 €

*PVL notificado + 4% IVA

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 2. Descripción del problema de salud

Definición ⁴	<p>El cáncer de mama es la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular que revisten los conductos o lobulillos de la mama.</p> <p>El CMTN se define como aquellos casos de cáncer de mama que carecen de expresión de los receptores de estrógenos, progesterona y factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). En general, aproximadamente del 15% al 20% de los cánceres de mama se clasifican como CMTN.</p>
Principales manifestaciones clínicas ⁵⁻⁶	<p>El signo más frecuente que permite su detección es la presencia de un nódulo palpable, generalmente no doloroso. También son frecuentes la retracción del pezón o alteraciones de la piel de la mama.</p> <p>En las fases más avanzadas, la presencia de metástasis en otros órganos conlleva la aparición de otros síntomas como el cansancio o el dolor óseo localizado.</p>
Incidencia y prevalencia ^{4,6-9}	<p>El cáncer de mama es el cáncer con mayor incidencia a nivel mundial. En España representa alrededor del 30% del total de neoplasias diagnosticadas en mujeres. La proporción de casos mujer:varón es de 100:1⁷.</p> <p>En 2022 se diagnosticaron un total de 34.750 nuevos casos en nuestro país. La tasa bruta de incidencia estimada es de 144 casos por cada 100.000 habitantes. La estimación de nuevos casos para 2023 era de 35.001^{7,8}.</p> <p>Alrededor del 75% de todos los casos de cáncer de mama se producen en mujeres mayores de 50 años. Aproximadamente un 10% se diagnostica en menores de 40 años. Se observa un incremento lineal de incidencia con la edad, pero existe una disminución en la pendiente a partir de la menopausia^{7,8}.</p> <p>Es una enfermedad dependiente de hormonas. Las mujeres cuyos ovarios no son funcionales, o que presentaron una menopausia temprana o nunca recibieron la combinación de estrógenos/progesterona como forma de reemplazo presentan menor probabilidad de desarrollar cáncer de mama.^{4,6-9}</p>
Evolución / Pronóstico ^{6-7,10-12}	<p>La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama ha experimentado un importante ascenso durante los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos. No obstante, continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres en España, con alrededor de 6.600 fallecimientos anuales (14,6% del total de tumores en mujeres).⁶⁻⁷</p> <p>Los CMTN presentan un comportamiento más agresivo que otros tipos de cáncer de mama, con altas tasas de proliferación y un fenotipo invasivo.¹⁰⁻¹¹</p>

<p>Grados de gravedad / Estadaje¹¹⁻¹³</p>	<p>A nivel molecular, el cáncer de mama puede ser clasificado en¹¹:</p> <p>Hormonales: tumores con receptores hormonales positivos para estrógenos y progesterona, los llamados también hormono-dependientes. Suponen el 66% de todos los cánceres de mama y son más característicos de las mujeres postmenopáusicas.</p> <p>HER2 positivos: la célula tumoral sobre expresa la proteína HER2. Su incidencia estimada es del 25% de los tumores.</p> <p>Triple negativo: la célula tumoral no posee receptores para hormonas, ni tiene sobreexpresión de la proteína HER2. Su incidencia oscila entre el 15 - 20%.</p> <p>Según la clasificación TNM, los estadios clínicos serían¹³:</p> <p>Estadio 0: carcinoma in situ. Las células tumorales están localizadas exclusivamente en la pared de los lobulillos o de los conductos galactóforos.</p> <p>Estadio I (T1, N0, M0): el tamaño del tumor es inferior a dos centímetros. No hay afectación de ganglios linfáticos, ni metástasis a distancia.</p> <p>Estadio II: tumor entre 2 y 5 centímetros, con o sin afectación de ganglios axilares. Se divide en estadio IIA (T0, N1, M0 ó T1, N1, M0 ó T2 N0 M0) y en estadio IIB (T2, N1, M0 ó T3, N0, M0)</p> <p>Estadio III: el tumor afecta a ganglios axilares y/o piel y pared torácica (músculos o costillas). Se subdivide en estadio IIIA (T0-2, N2, M0 o T3, N1-2, M0), estadio IIIB (T4, N0-2, M0) y estadio IIIC (T0-4, N3, M0).</p> <p>Estadio IV: el cáncer se ha diseminado, afectando a otros órganos como hueso o hígado (cualquier T, cualquier N, M1).</p> <p>Esta clasificación en estadios está muy relacionada con el pronóstico de la enfermedad y la supervivencia. Así, el porcentaje de supervivencia a los cinco años es del 100% en el estadio I y de alrededor del 20% en el estadio IV.</p> <p>Según el grado histológico se pueden clasificar en¹¹:</p> <p>Grado 1, bajo o bien diferenciadas: las células se parecen mucho a las células normales y son tumores que crecen despacio.</p> <p>Grado 2, intermedio o moderadamente diferenciadas: guardan cierta semejanza con las células de origen y su crecimiento es más rápido que el grado 1.</p> <p>Grado 3, alto o escasamente diferenciado: no se parecen a las células de dónde proceden y crecen rápidamente. Son los que con más frecuencia se diseminan.</p>
<p>Carga de la enfermedad¹⁴</p>	<p>Este cáncer supone una importante carga económica y social en nuestro entorno debido a la incidencia y prevalencia de la enfermedad.</p> <p>En un informe publicado sobre la carga del cáncer en España en el año 2018 se indican los siguientes datos:</p> <p>Los costes directos del cáncer se estimaron en 4.818 millones de euros en 2015, de los cuales un 94% recayó directamente sobre los hospitales y sólo un 6% sobre la atención primaria.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Costes hospitalarios (58%). - Consumo de antineoplásicos (36%). - Atención Primaria (6%). <p>El cáncer produjo 411.735 años potenciales de vida perdidos y 279.833 años potenciales de vida laboral perdidos en 2015.</p> <p>Los costes indirectos del cáncer derivados de la pérdida de productividad y del cuidado informal se estimaron en 2.350 millones de euros.</p> <p>El coste total del cáncer en 2015 representó un 10,93% del gasto sanitario público y un 0,66% del PIB (producto interior bruto).</p> <p>Teniendo en cuenta que el cáncer de mama fue el tumor más diagnosticado en mujeres en 2020 en todo el mundo (2.261.419 de casos), el impacto de la enfermedad es muy relevante¹⁴.</p>

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencia¹⁵⁻¹⁸

El CMTN es un subtipo de cáncer de mama agresivo y que se asocia con tasas más altas de metástasis visceral y muerte relacionada con el cáncer.

Actualmente, la mayoría de las guías recomiendan la administración de quimioterapia para cualquier paciente con CMTN > 0,5 centímetros (cm), así como aquellos con afectación ganglionar independientemente del tamaño tumoral.

Aunque la eficacia del tratamiento adyuvante y neoadyuvante es equivalente en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), el mayor porcentaje de respuestas patológicas completas (RPC) obtenido en CMTN, junto con el mayor porcentaje de cirugías conservadoras, la posibilidad de evaluar la respuesta a la quimioterapia y adaptar el tratamiento postquirúrgico en función de la misma, hace que la estrategia de tratamiento neoadyuvante sea la opción recomendada en la mayoría de las guías de práctica clínica para tumores de más de 2 cm, pudiendo considerarse su administración en tumores \geq 1 cm.

La quimioterapia convencional sigue siendo el pilar del tratamiento sistémico adyuvante para la mayoría de los pacientes con CMTN temprano. La quimioterapia adyuvante debe incluir una antraciclina y un taxano. Aunque el régimen docetaxel - ciclofosfamida podría considerarse en pacientes con alto riesgo de toxicidad cardíaca.

La terapia neoadyuvante en CMTN conduce a tasas de respuesta patológica completa del 30 al 40%, lo que se ha asociado con un pronóstico excelente. Se recomienda utilizar un régimen secuencial de antraciclinas y taxanos para la gran mayoría de los pacientes.

La quimioterapia neoadyuvante a base de platino aumentó significativamente la RPC de 37,0% a 52,1% (OR: 1,96, IC 95 %: 1,46–2,62, p < 0,001), con un riesgo significativamente mayor de eventos adversos hematológicos de grado 3 y 4. En los 96 pacientes con mutación BRCA incluidos en dos ensayos controlados aleatorizados, la adición de carboplatino no se asoció con un aumento significativo de la tasa de RPC. Se desconoce el efecto de esos fármacos en los resultados a largo plazo.

La adición de 6 a 8 ciclos de terapia adyuvante con capecitabina en los pacientes que tenían enfermedad invasiva residual en las pruebas anatomopatológicas después de la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos fue segura y eficaz para prolongar la SLE y la SG en el ensayo aleatorizado de fase III CREATE-X. Según esos resultados y un metanálisis, se puede considerar la capecitabina adyuvante en pacientes con CMTN de alto riesgo con enfermedad invasiva residual en la cirugía después de la quimioterapia neoadyuvante estándar. Este tratamiento, sin embargo, debe equilibrarse con las toxicidades potenciales.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares¹⁵

Alternativas disponibles en el hospital para la misma indicación.

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	DOXORRUBICINA + CICLOFOSFAMIDA (AC) / PACLITAXEL	DOXORRUBICINA + CICLOFOSFAMIDA (AC) / DOCETAXEL	CICLOFOSFAMIDA + DOCETAXEL	CAPECITABINA (adyuvancia)
Presentación	Doxorrubicina (A): Vial 2 mg/ml (25, 50, 100 ml), concentrado para solución para perfusión. Ciclofosfamida (C): Vial 1.000 mg polvo para solución inyectable. Paclitaxel (P): Vial 6mg/ml concentrado para solución para perfusión (5, 16,7, 25 y 50 ml)	Doxorrubicina (A): Vial 2 mg/ml (25, 50, 100 ml), concentrado para solución para perfusión. Ciclofosfamida (C): Vial 1.000 mg polvo para solución inyectable. Docetaxel (T): Vial 10 mg/ml (16ml) concentrado para solución para perfusión.	Docetaxel (T): Vial 10 mg/ml (16ml) concentrado para solución para perfusión. Ciclofosfamida (C): Vial 1.000 mg polvo para solución inyectable. Alternativa a esquemas que contienen antraciclinas	Capecitabina 150 mg comprimidos Capecitabina 500 mg comprimidos
Posología	D: 60-75 mg/m ² , a intervalos de 21 días. C: 600mg/ m ² , a intervalos de 21 días. Durante cuatro ciclos.	D: 60-75 mg/m ² , a intervalos de 21 días. C: 600mg/ m ² , a intervalos de 21 días. Durante cuatro ciclos.	T: 60-75 mg/m ² , a intervalos de 21 días. C: 600mg/ m ² , a intervalos de 21 días. Durante cuatro ciclos.	1.250 mg/m ² /12 Los días 1- 14, en ciclos de 21 días.

	P: 175 mg/m ² , a intervalos de 21 días, durante cuatro ciclos, y después del tratamiento AC.	T: 75 mg/m ² , a intervalos de 21 días, durante cuatro ciclos, y después del tratamiento AC.		
Indicación aprobada en FT	D: Cáncer de mama en estadios iniciales (en combinación con otros agentes neoplásicos y/o cirugía) y en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada). C: Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama. P: En el tratamiento adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama y ganglios positivos, después de haber recibido la combinación de AC.	D: Cáncer de mama en estadios iniciales (en combinación con otros agentes neoplásicos y/o cirugía) y en fases avanzadas (como agente único o en terapia combinada). C: Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama. T: En combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con: cáncer de mama operable con afectación ganglionar o cáncer de mama operable sin afectación ganglionar.	T: En combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar o cáncer de mama operable sin afectación ganglionar C: Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama.	En monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.
Eventos adversos	D: Mielodepresión, cardiotoxicidad, alopecia. C: Mielosupresión, toxicidad renal. P: Mielosupresión, neurotoxicidad.	D: Mielodepresión, cardiotoxicidad, alopecia. C: Mielosupresión, toxicidad renal. T: Mielosupresión, infecciones, hipersensibilidad.	T: Mielosupresión, infecciones, hipersensibilidad. C: Mielosupresión, toxicidad renal.	Toxicidad principalmente gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis) y síndrome mano-pie.
Utilización de recursos	Administración en hospital de día	Administración en hospital de día	Administración en hospital de día	Dispensación hospitalaria a través de la de la unidad de pacientes externos
Conveniencia	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración oral

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.³

- Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2.
- El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T, involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T.
- Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.^{3,19,20}

Agencia Española de Medicamentos [19/05/2022] y Productos Sanitarios (AEMPS), Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [22/04/2022] y *Food and Drug Administration* (FDA) [26/07/2021]: pembrolizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, está indicado para el tratamiento en adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva.

4.3 Posología, forma de preparación y administración³.

Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o hasta la duración máxima del tratamiento, que en neoadyuvancia para el CMTN es de 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas, en combinación con quimioterapia, y, en el tratamiento adyuvante, es de 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas de pembrolizumab en monoterapia.

Los pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o que presenten toxicidad inaceptable relacionada con pembrolizumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir pembrolizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante.

En cuanto a la forma de preparación, se extrae el volumen necesario de concentrado de pembrolizumab y se transfiere a una bolsa de cloruro sódico (0,9%) o glucosa (5%) para preparar una solución diluida con una concentración final que vaya de 1 a 10 mg/ml.

Esta solución de perfusión se administra por vía intravenosa durante 30 minutos, usando un filtro de 0,2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.

4.4 Utilización en poblaciones especiales³.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de pembrolizumab en niños menores de 18 años.

Mayores de 65 años: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes \geq 65 años.

Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

4.5 Farmacocinética³.

Absorción: Pembrolizumab tiene una biodisponibilidad inmediata y completa al ser administrado por vía intravenosa.

Distribución: De forma coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño [\sim 6,0 l; coeficiente de variación (CV): 20%]. Pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

Biotransformación: Se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación.

Eliminación: El aclaramiento de pembrolizumab es aproximadamente 23% menor (media geométrica, 195 ml/día [CV%: 40%]) después de alcanzar el cambio máximo en el estado estacionario comparado con la primera dosis (252 ml/día [CV%: 37%]); esta disminución en el aclaramiento con el tiempo no se considera clínicamente significativa. El valor de la media geométrica (CV%) para la semivida terminal es de 22 días (32%) en el estado estacionario.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En fecha 01/12/2022 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, utilizando las palabras claves "Pembrolizumab" and "*Triple negative Breast Cancer*" and "*Chemotherapy, Adjuvant*" y filtrando por "*Clinical Trial*". Se encontró sólo un ensayo clínico para la indicación evaluada:

Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer KEYNOTE-522²¹.

Además, se dispone del *European Public Assessment Report* (EPAR)²², publicado por la EMA el 23 de mayo de 2022. En dicho informe se analiza el ensayo clínico pivotal KEYNOTE-522 (*Clinical trials*: NCT03036488; EudraCT: 2016-004740-11) que dio lugar a la indicación evaluada en este informe.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 4. Variables empleadas en el ensayo clínico KEYNOTE-522²¹.

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Co-variable principal	Supervivencia libre de eventos (SLE)	Evaluada por el investigador cegado y definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos: progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva, recurrencia local o a distancia, segunda neoplasia primaria o fallecimiento por cualquier causa, lo que ocurriera primero.	Intermedia
	Respuesta patológica completa (RPC)	Ausencia de cáncer invasivo residual en la muestra de mama completa resecada, y en los ganglios linfáticos regionales examinados (ypT0/Tis ypN0), es decir, sin residuos invasivos en la mama o los ganglios; se permitieron residuos mamarios no invasivos. Fue evaluada en el momento de la cirugía definitiva por el patólogo local ciego al tratamiento según los criterios de estadificación del AJCC.	Intermedia
Variables secundarias	Supervivencia Global (SG)	Tiempo desde el inicio del ensayo hasta la muerte por cualquier causa.	Final
	RPC con definición alternativa	Definición alternativa de RPC (ypT0 ypN0): Ausencia de residuo invasivo o no invasivo en el seno o los ganglios en el momento de la cirugía definitiva.	Intermedia
	RPC en pacientes con tumores que expresan PD-L1	Ausencia de cáncer invasivo en la mama y los ganglios linfáticos (ypT0/Tis ypN0), (es decir, sin residuos invasivos en la mama o los ganglios; se permiten residuos mamarios no invasivos) en pacientes con tumores que expresan PD-L1. Fue evaluada en el momento de la cirugía definitiva por el patólogo local ciego al tratamiento.	Intermedia
	SLE en pacientes con tumores que expresan PD-L1	SLE en participantes con tumores que expresan PD-L1.	Intermedia
	RPC con definición alternativa 2	Definición alternativa 2 de RPC (ypT0/Tis): Ausencia de cáncer invasivo en la mama independientemente del carcinoma ductal in situ o compromiso ganglionar, en el momento de la cirugía definitiva. Evaluada en todos los pacientes, con o sin tumores que expresan PD-L1.	Intermedia
	Puntuación del cuestionario de Calidad de Vida Core 30 (QLQ-C30) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC)	El EORTC-QLQ-C30 es un cuestionario de 30 ítems desarrollado para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Las respuestas individuales se dan en una escala de 4 puntos (1 = Nada a 4 = Mucho), donde una puntuación más baja indica un mejor resultado. La puntuación EORTC-QLQ-C30 se presenta para todos los pacientes y para los pacientes con tumores que expresan PD-L1.	Final

	Puntuación del cuestionario de calidad de vida específico para el cáncer de mama de la EORTC (QLQ-BR23)	El EORTC-QLQ-BR23 es un cuestionario de 23 ítems desarrollado para evaluar la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama. Las respuestas individuales se dan en una escala de 4 puntos (1 =Nada a 4 =Mucho), donde una puntuación más baja indica un mejor resultado. La puntuación EORTC-QLQ-BR23 se presentará para todos los pacientes y para los pacientes con tumores que expresan PD-L1.	Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variables secundarias	Porcentaje de pacientes que experimentan alguna reacción adversa	Un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable e imprevisto, síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso del tratamiento del estudio o el procedimiento especificado en el protocolo, se considere relacionado o no con el tratamiento del estudio o el procedimiento especificado por el protocolo. Cualquier empeoramiento (es decir, cualquier cambio adverso clínicamente significativo en la frecuencia y/o intensidad) de una afección preexistente que se asocie temporalmente con el uso del tratamiento del estudio también es un EA.	Final
	Porcentaje de pacientes que interrumpen el tratamiento del estudio debido a un EA		Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 5. Estudio KEYNOTE-522

Referencia: Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al.; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651. PMID: 35139274.

-Nº de pacientes: 1.174 pacientes fueron incluidos y aleatorizados: 784 pacientes al grupo experimental y 390 pacientes al grupo control.

-Diseño: Fase III, aleatorizado (2:1), controlado con placebo, doble ciego y multicéntrico. Los pacientes fueron estratificados en función de la presencia o no de afectación ganglionar (positivo vs negativo), el tamaño del tumor (T1 [diámetro, > 1,0 a 2,0 cm] - T2 [diámetro, > 2,0 a 5,0 cm] vs T3 [diámetro, > 5,0 cm] - T4 [enfermedad localmente avanzada]), y a la frecuencia de administración de carboplatino (semanal vs cada 3 semanas).

-Tratamiento grupo activo (pembrolizumab):

- Primera fase neoadyuvante: 4 ciclos (12 semanas) de pembrolizumab (200 mg) cada 3 semanas más paclitaxel (80 mg/m² semanal) y carboplatino (AUC 5 cada 3 semanas, o bien AUC 1.5 semanal).
- Segunda fase neoadyuvante: 4 ciclos (12 semanas) de pembrolizumab (200 mg) más doxorubicina (60 mg/m²) o epirubicina (90 mg/m²), más ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 3 semanas.
- Tercera fase adyuvante tras la cirugía, 9 ciclos (27 semanas) de pembrolizumab en monoterapia (200 mg) cada 3 semanas.

-Tratamiento grupo control (placebo):

- Primera fase neoadyuvante: 4 ciclos de placebo cada 3 semanas más paclitaxel y carboplatino (las mismas dosis de QT que en brazo experimental).
- Segunda fase neoadyuvante: 4 ciclos de placebo más doxorubicina/epirubicina más ciclofosfamida (las mismas dosis de QT que en brazo experimental).
- Tercera fase adyuvante tras la cirugía, se administró 9 ciclos (27 semanas) de placebo cada 3 semanas.

La cirugía se realizó entre 3 y 6 semanas tras el último ciclo de la fase neoadyuvante y la fase adyuvante comenzó entre 30 y 60 días tras la cirugía. Se permitió la administración de RT postoperatoria según indicación clínica.

-Criterios de inclusión:

- Presentar un CMTN no metastásico (M0) localmente avanzado, no tratado previamente, que se encuentre en uno de los siguientes estadios combinados de tumor primario (T) y ganglios linfáticos regionales (N) conforme a los criterios de estadificación del cáncer de mama del AJCC, versión 7, según el criterio del investigador basándose en la evaluación radiológica o clínica:
- T1c, N1-N2, T2, N0-N2, T3, N0-N2, T4a-d, N0-N2.
- Tener un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 o 1 obtenido en los 10 días previos al inicio del tratamiento.
- Presentar una función orgánica adecuada.
- Tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 50\%$ o \geq límite inferior de la normalidad del centro, evaluada mediante un ecocardiograma o ventriculografía isotópica en equilibrio (MUGA) realizado en la selección.

-Criterios de exclusión:

- Tener antecedentes de una neoplasia maligna invasiva en los 5 años previos a la firma del consentimiento informado, excepto carcinoma basocelular o espinocelular de piel debidamente tratado o cáncer de cuello uterino in situ.
- Haber recibido quimioterapia, tratamiento dirigido o radioterapia en los últimos doce meses.
- Haber recibido tratamiento previo con un fármaco anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 o dirigido contra otro receptor co-inhibidor de los linfocitos T (por ejemplo, CTLA-4, OX 40 o CD137) o haber participado previamente en ensayos de Merck con MK-3475.
- Estar participando actualmente o haber participado en un ensayo clínico intervencionista con un fármaco o dispositivo experimental en las 4 semanas anteriores a la primera dosis de tratamiento del presente ensayo.
- Haber recibido una vacuna de microorganismos vivos en los 30 días previos a la administración de la primera dosis del tratamiento del ensayo.
- Tener una enfermedad autoinmunitaria activa que haya precisado tratamiento sistémico (es decir, fármacos modificadores de la enfermedad, corticosteroides o inmunodepresores) en los dos últimos años. El tratamiento de sustitución (p ej., tiroxina, insulina o corticosteroides en dosis fisiológicas para insuficiencia suprarrenal o hipofisaria, etc.) no se considera una forma de tratamiento sistémico.

La inclusión de pacientes fue independiente de la presencia o no de expresión de PD-L1.

-Pérdidas: Fueron sometidos a cribado 1.608 participantes. De ellos, 434 (27%) no superaron el cribado y 1.174 participantes fueron aleatorizados. La principal razón del fallo de cribado fue no tener confirmación centralizada de CMTN (41,7%), no estar dispuesto a dar el consentimiento informado por escrito (20,6%) y haber sido tratados previamente para CMTN M0 (20,4%).

784 pacientes fueron aleatorizados al brazo pembrolizumab + quimioterapia, de éstos, 783 comenzaron el estudio, el 62,1% completaron el tratamiento y el 37,1% discontinuó (el 24,3% en la fase neoadyuvante y el 12,8% en la fase adyuvante).

Por otro lado, 390 fueron aleatorizados al brazo placebo + quimioterapia, 389 comenzaron el estudio, de éstos el 72,7% completó el tratamiento y el 27,2% discontinuó (el 14,9% en la fase neoadyuvante y 13,3% en la adyuvante). *Figura E.*

- Tipo de análisis: por intención de tratar.

- Análisis y cálculo de tamaño muestral:

Según el plan estadístico de la doble hipótesis primaria, el estudio se consideraría positivo si se demostraba que la RPC o la SLE son estadísticamente significativas en un análisis intermedio o en el análisis final bajo control de multiplicidad. El error tipo I se controló al 2,5% (unilateral), con un 0,5% asignado inicialmente a la hipótesis de la RPC y un 2,0% a la hipótesis de la SLE.

Para la variable principal RPC, se calculó que una muestra de aproximadamente 1000 pacientes tendría una potencia de 95% para detectar una diferencia en la tasa de RPC del 15% (valor delta) asumiendo una RPC del 50% en el brazo de placebo + quimioterapia con un alfa 0,5% unilateral.

Para la variable SLE, se calculó que una muestra de aproximadamente 1.150 pacientes proporcionaría al ensayo una potencia del 80% para detectar un cociente de riesgos instantáneos de 0,71 para la progresión de la enfermedad que impidiera la cirugía definitiva, la recidiva local o a distancia, la aparición de un segundo cáncer primario o de la muerte por cualquier causa, con un nivel alfa de dos caras de 0,04 en el análisis final. Para la SLE, se realizó un análisis de sensibilidad preespecificado con diferentes definiciones de la variable.

TABLA 6. Resultados

Variable evaluada en el estudio	Pembrolizumab + quimioterapia /pembrolizumab N (784)	Placebo + quimioterapia /placebo N (390)	HR	p
Co-variable principal				
Supervivencia libre de eventos - Tasa de SLE a los 42 meses (IC del 95%)	83,5 (8,5 - 86,0)	74,9 (69,8 - 79,2)	0,63 (0,48 - 0,82)	0,0003093
Respuesta patológica completa -Tasa de RPC (ypT0/Tis ypN0) (IC del 95%)	63,0 (59,5 - 64,4)	55,6 (50,6 - 60,1)	7,5 (1,6 - 13,4)	*
Variable secundaria				
Supervivencia global -Tasa de SG a los 42 meses (IC del 95%)	89,2 (86,7 - 91,3)	84,1 (79,5 - 87,7)	0,72 (0,51 - 1,02)	0,0321377

*No procede por tratarse de un análisis exploratorio.

CO-VARIABLE PRINCIPAL

Respuesta patológica completa (RPC)

La RPC (ypT0/Tis ypN0) se evaluó dos veces, en el análisis intermedio (AI) 1 (septiembre 2018) y en el AI 2 (abril 2019). Se alcanzó la hipótesis establecida en el AI1, con un valor de $p = 0,00055$ que cruzó el límite preestablecido ($p < 0,003$) para alcanzar significación estadística en el brazo pembrolizumab + quimioterapia. En el AI2 ($n = 1.002$) continuó mostrando una mejora estadísticamente significativa el brazo experimental; el brazo pembrolizumab + quimioterapia alcanzó RPC el 64,0% (IC 95% 60,2- 67,6) de los pacientes frente al 54,7% en el brazo placebo (IC 95%: 49,1 - 60,1; $p = 0,00221$). La RPC no se probó formalmente en el AI4 [marzo 2021, AI4: análisis únicamente exploratorio según el plan estadístico del ensayo, incluyó a todos los pacientes de la población ITT ($n=1.174$)], (datos incluidos en Tabla 5).

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

El beneficio de la administración de pembrolizumab en el porcentaje de RPC fue observado en todos los subtipos analizados, incluyendo los distintos niveles de PD-L1, en los diferentes análisis. (Figura A).²²

FIGURA A: Forest-plot del análisis de subgrupos para RPC.

Subgroup analyses for pCR (IA4)

Forest Plot of pCR (ypT0/Tis ypN0) by Subgroup Factors
 All Participants
 (ITT Population)

	MK+chemo #pCR/N	Pbo+chemo #pCR/N	Total #pCR/N	pCR Rate Diff (%)	95% CI
Overall	494/784	217/390	711/1174	7.5	(1.6,13.4)
Nodal status					
Positive	255/408	99/196	354/604	12.0	(3.6,20.4)
Negative	239/376	118/194	357/570	2.7	(-5.6,11.2)
Tumor size					
T1/T2	393/581	175/290	568/871	7.3	(0.6,14.1)
T3/T4	101/203	42/100	143/303	7.8	(-4.2,19.3)
Choice of Carboplatin					
Q3W	214/334	100/167	314/501	4.2	(-4.7,13.3)
Weekly	280/444	117/220	397/664	9.9	(1.9,17.8)
PD-L1 CPS 1 Cutoff					
PD-L1 CPS >= 1	436/656	187/317	623/973	7.8	(1.4,14.2)
PD-L1 CPS < 1	58/128	27/69	85/197	7.1	(-7.8,21.1)
PD-L1 CPS 10 Cutoff					
PD-L1 CPS >= 10	298/393	119/177	417/570	8.7	(0.8,16.9)
PD-L1 CPS < 10	196/391	95/209	291/600	4.3	(-4.1,12.6)
PD-L1 CPS 20 Cutoff					
PD-L1 CPS >= 20	197/247	89/121	286/368	6.8	(-2.2,16.5)
PD-L1 CPS < 20	297/537	125/265	422/802	8.2	(0.9,15.5)
Overall Stage					
Stage II	385/590	173/291	558/881	5.8	(-1.0,12.7)
Stage III	109/194	43/98	152/292	12.3	(0.2,24.1)

	MK+chemo #pCR/N	Pbo+chemo #pCR/N	Total #pCR/N	pCR Rate Diff (%)	95% CI
Menopausal status (For females only)					
Pre-menopausal	290/438	141/221	431/659	2.4	(-5.2,10.2)
Post-menopausal	204/345	76/169	280/514	14.2	(5.0,23.1)
Age Category					
< 65 years	450/700	196/342	646/1042	7.0	(0.7,13.3)
>= 65 years	44/84	21/48	65/132	8.6	(-9.1,25.7)
Geographic region					
Asia	82/136	36/80	118/216	15.3	(1.5,28.6)
Europe/Israel/North America/Australia	388/607	169/285	557/892	4.6	(-2.2,11.5)
Rest of World	24/41	12/25	36/66	10.5	(-14.0,34.1)
Ethnic origin					
Hispanic	50/86	19/39	69/125	9.4	(-9.2,27.7)
Non-Hispanic	200/315	100/180	300/495	8.0	(-0.2,16.2)

Figura extraída del EPAR de Keytruda® (22)

Supervivencia libre de eventos (SLE)

En cuanto a la SLE, se realizaron tres análisis preespecificados: A12, A13 y A14. El A14 se basa en un número no muy elevado de eventos, que corresponde a aproximadamente al 66 % de los eventos previstos para el análisis final. En el A14, 123 pacientes (15,7 %) en el grupo experimental y 93 pacientes (23,8 %) en el grupo control habían sufrido algún evento o habían fallecido (HR= 0,63; IC 95%:0,48 - 0,82; p = 0,0003), alcanzándose la significación estadística para esta variable. La SLE estimada a los 42 meses fue de 83,5 % (IC 95%: 80,5 - 86,0) para el brazo de pembrolizumab + quimioterapia/pembrolizumab en adyuvancia y 74,9 % (69,8 - 79,2) para el brazo placebo + quimioterapia/placebo en adyuvancia. La mediana de SLE no se alcanzó en ninguno de los brazos (Figura B).²²

FIGURA B: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento

Figure: Kaplan-Meier Estimates of Event-Free Survival (EFS) All Par Population) (IA4)

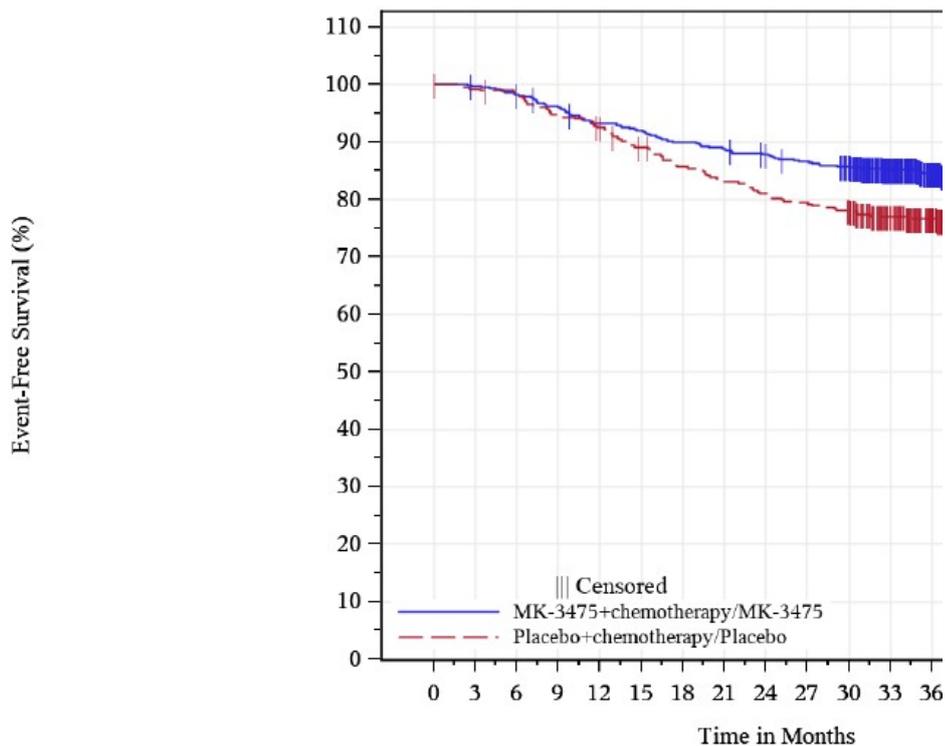


Figura extraída del EPAR de Keytruda® (22)

El evento más común en el análisis de SLE fue la recurrencia a distancia, 7,7 % en el grupo de experimental vs 13,1 % en el grupo placebo (HR: 0,61; IC 95%: 0,46 - 0,82).

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS SLE

En el análisis de subgrupos para la variable SLE se observaron beneficios consistentes para todos los subgrupos analizados en relación al brazo pembrolizumab + quimioterapia/pembrolizumab, incluidos los subgrupos definidos según la expresión de PDL1 y la afectación ganglionar, excepto para el subgrupo tamaño del tumor (T1/T2 vs. T3/T4). En este caso encontramos posible interacción ($p=0,0810$) lo que confirma que pembrolizumab + quimioterapia/pembrolizumab podría tener mejores resultados en pacientes con tamaño de tumor T1/T2 (Figura C).²²

FIGURA C: Forest-plot del análisis de subgrupos para SLE

Figure: Forest Plot of Event-Free Survival (EFS) by Subgroup Factors All Part Population)

	MK+chemo/MK #Event/N	Pbo+chemo/Pbo #Event/N	Total #Event/N	HR	95% CI
Overall	123/784	93/390	216/1174	0.63	(0.48, 0.82)
Nodal status					
Positive	80/408	57/196	137/604	0.65	(0.46, 0.91)
Negative	43/376	36/194	79/570	0.58	(0.37, 0.91)
Tumor size					
T1/T2	64/581	59/290	123/871	0.51	(0.36, 0.73)
T3/T4	59/203	34/100	93/303	0.84	(0.55, 1.28)
Choice of Carboplatin (Cb)					
Q3W	50/334	37/167	87/501	0.65	(0.42, 0.99)
Weekly	71/444	56/220	127/664	0.60	(0.42, 0.86)
PD-L1 CPS 1 Cutoff					
PD-L1 CPS >= 1	98/656	68/317	166/973	0.67	(0.49, 0.92)
PD-L1 CPS < 1	25/128	25/69	50/197	0.48	(0.28, 0.85)
PD-L1 CPS 10 Cutoff					
PD-L1 CPS >= 10	38/393	30/177	68/570	0.54	(0.33, 0.87)
PD-L1 CPS < 10	85/391	63/209	148/600	0.69	(0.50, 0.96)
PD-L1 CPS 20 Cutoff					
PD-L1 CPS >= 20	17/247	19/121	36/368	0.41	(0.21, 0.78)
PD-L1 CPS < 20	106/537	74/265	180/802	0.68	(0.50, 0.91)
Overall Stage					
Stage II	69/590	54/291	123/881	0.60	(0.42, 0.86)
Stage III	54/194	39/98	93/292	0.68	(0.45, 1.03)

	MK+chemo/MK #Event/N	Pbo+chemo/Pbo #Event/N	Total #Event/N	HR	95% CI
Menopausal status					
Pre-menopausal	60/438	47/221	107/659	0.62	(0.42, 0.91)
Post-menopausal	63/345	46/169	109/514	0.64	(0.44, 0.93)
Age					
<65 years	103/700	79/342	182/1042	0.61	(0.45, 0.82)
>=65 years	20/84	14/48	34/132	0.79	(0.40, 1.56)
Geographic region					
Europe/Israel/North America/Australia	98/607	65/285	163/892	0.69	(0.50, 0.94)
Asia	13/136	20/80	33/216	0.35	(0.17, 0.71)
Rest of World	12/41	8/25	20/66	0.81	(0.33, 1.98)
Ethnic origin					
Hispanic	24/86	13/39	37/125	0.74	(0.38, 1.45)
Non-Hispanic	83/615	69/307	152/922	0.58	(0.42, 0.80)

Figura extraída del EPAR de Keytruda® (22)

VARIABLES SECUNDARIAS

Supervivencia global (SG)

A fecha del A14, los datos sobre SG se consideran aún inmaduros. La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos. Se realizó un análisis preespecificado de SG en el A14. Un total de 80 pacientes (10,2 %) en el brazo experimental y 55 pacientes (14,1 %) en el grupo control habían muerto a fecha de corte del A14 (HR = 0,72; IC: 95%: 0,51-1,02; p = 0,03), suponiendo el 45% de los eventos previstos para el análisis final, y, por tanto, un porcentaje menor al esperado para este análisis (59%).

La SG estimada a los 42 meses fue de 89,2 % (IC 95%: 86,7 – 91,3) en el caso del brazo experimental y 84,1 % (IC 95%: 79,5 -87,7) en brazo control.

Como podemos ver en la Figura D²², las curvas de Kaplan-Meier son casi superponibles hasta el mes 30, y después de dicho momento no son interpretables debido a los datos censurados.

FIGURA D: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global

Figure: Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (OS) All Participa (IA4)

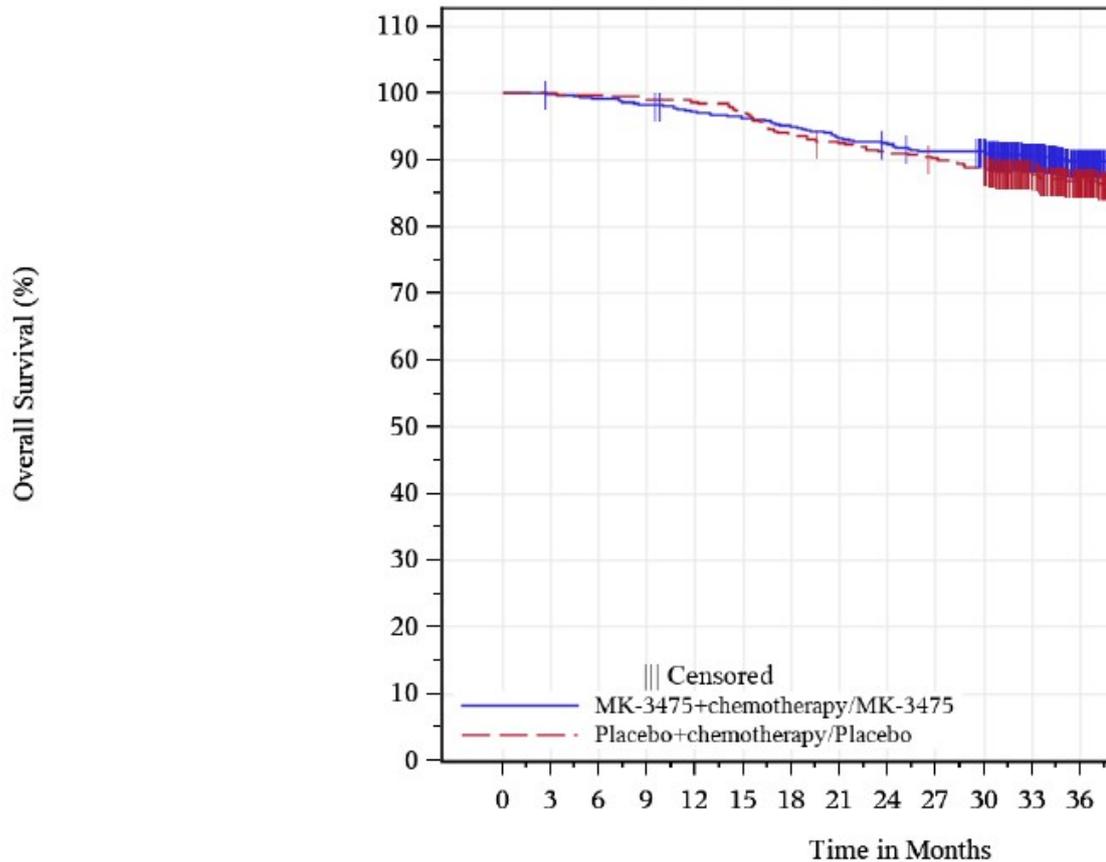


Figura extraída del EPAR de Keytruda® (22)

Como se puede ver en la Figura D las curvas de Kaplan-Meier son casi superponibles hasta el mes 30, y después de dicho momento no son interpretables debido a los datos censurados.

Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL)

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de la escala EORTC QLQ-C30 entre los pacientes del brazo pembrolizumab y placebo en las fases neoadyuvante y adyuvante.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Se trata de un ensayo clínico fase III, aleatorizado 2:1 y doble ciego que compara la combinación de pembrolizumab + quimioterapia en neoadyuvancia seguido de pembrolizumab en adyuvancia (grupo activo) frente a placebo + quimioterapia en neoadyuvancia seguido de placebo en adyuvancia (grupo control).

Una limitación que muestra el diseño de este estudio es que no permite desligar la contribución que proporciona pembrolizumab a cada fase de tratamiento, por lo que los resultados obtenidos en SLE y SG sólo pueden discutirse en el contexto de una indicación de pembrolizumab como tratamiento conjunto neoadyuvante y adyuvante.³⁴

Para la aleatorización se utilizó el sistema de aleatorización *Interactive Voice/Web Response System* y se supervisó de forma periódica.

Los pacientes fueron estratificados en función de la presencia o no de afectación ganglionar (positivo vs negativo), el tamaño del tumor (T1 [diámetro, > 1,0 a 2,0 cm] - T2 [diámetro, > 2,0 a 5,0 cm] vs T3 [diámetro, > 5,0 cm] - T4 [enfermedad localmente avanzada]), y a la frecuencia de administración de carboplatino (semanal vs cada 3 semanas).

El número de pacientes fue adecuado y las características demográficas, diagnósticas y pronósticas entre grupos estaban bien balanceadas. El seguimiento de estos pacientes fue completo.

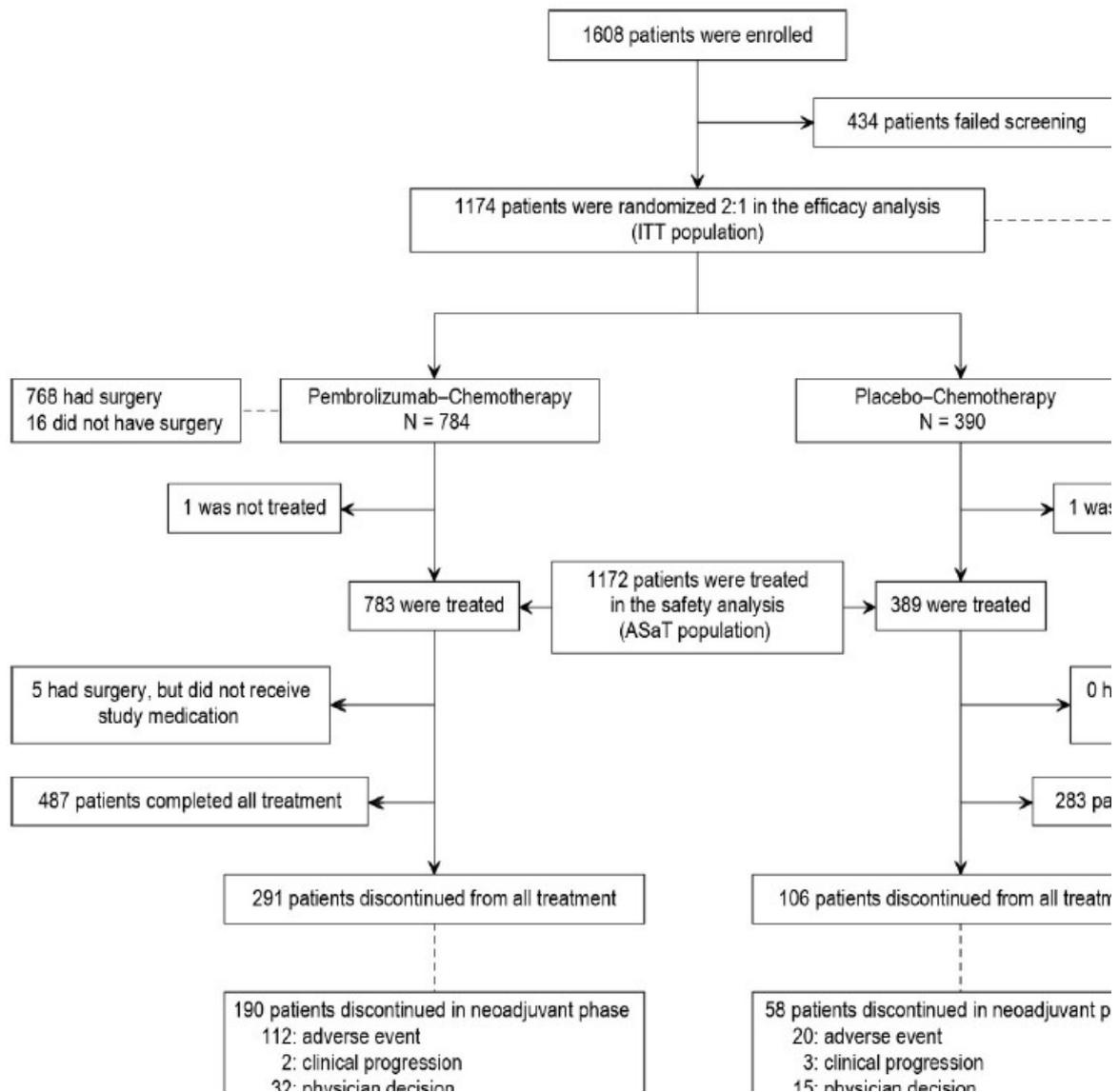
Las co-variables principales, SLE y RPC, se determinaron mediante un investigador que desconocía las asignaciones de los grupos de ensayo. Como limitación destacamos que los resultados de las variables primarias no se verificaron externamente: la RPC fue evaluada por el patólogo local y la SLE fue evaluada por el investigador; además, las pruebas de imagen se realizaron a discreción del investigador.³⁴

El protocolo del ensayo y todas las modificaciones fueron aprobados por el comité de ética correspondiente de cada institución participante.

El análisis de las variables de eficacia primaria fue realizado por intención de tratar, considerándose todos los pacientes incluidos en el ensayo.

Por todo lo anterior, podemos concluir que este ensayo tiene una validez interna adecuada.

FIGURA E: Diagrama de flujo de los pacientes del ensayo KEYNOTE-522.²¹



B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

La mayoría de los participantes del ensayo pivotal fueron europeos, en concreto participaron diez centros españoles. En cuanto a las características basales, estaban bien balanceadas. La mediana de edad fue de 49 años, el 56% de las pacientes fueron premenopáusicas, el 75% presentaban estadio II y el 25% en estadio III, con un ECOG de 0 en el 87% de los casos. En torno al 82% de las pacientes eran PDL-1 positivo. Estas características incluyen a pacientes con enfermedad localmente avanzada o en estadio inicial con alto riesgo de recurrencia. El perfil de pacientes incluidas en el ensayo se asemeja a las condiciones de práctica clínica habitual ya que la mayoría de los pacientes con CMTN localmente avanzado o en fases iniciales tienen estas características, pero se debe tener en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos son pacientes con estado funcional excelente (ECOG 0) y jóvenes, por lo que los resultados del

ensayo podrían no ser representativos en pacientes mayores o con un peor estado funcional, estando asociados a un peor perfil de seguridad.

Respecto al tratamiento quimioterápico, se deben tener en cuenta dos aspectos, el primero es que la inclusión de derivados de platino como quimioterapia neoadyuvante para el CMTN había sido controvertida hasta el momento por haber demostrado mayor tasa de RPC sin una mejora consistente de la SLE, y a expensas de una mayor toxicidad hematológica, no obstante, en un metaanálisis reciente, el uso de carboplatino en régimen quimioterápico ha demostrado aumento en SLP y SG y en segundo lugar, que se administró AC cada tres semanas, cuando actualmente se suele preferir el régimen de densidad de dosis (ddAC, administrado cada dos semanas) en pacientes con tumores en estadios iniciales de alto riesgo, ya que se ha demostrado su impacto sobre la supervivencia y la aparición de recurrencias. Teniendo en cuenta las características de los pacientes incluidos en el ensayo, en general se podrían considerar candidatos para recibir el esquema ddAC. Por tanto, se desconoce si la optimización del esquema de QT podría haber resultado en mejores resultados en el ensayo pivotal o si la elección de esquemas menos agresivos podría haber tenido el efecto contrario.

Como limitación tenemos que mencionar que las guías recomiendan considerar capecitabina adyuvante durante 6-8 ciclos en pacientes que no alcanzan RPC tras cirugía y en el ensayo no se lleva a cabo¹⁵.

Las co-variables principales evaluadas en el ensayo pivotal fueron la SLE y la RPC, ambas variables subrogadas. Se emplea como variable secundaria la SG, que es una variable clínica más robusta. No obstante, a fecha del último análisis disponible, los datos eran aún inmaduros.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El tratamiento pembrolizumab + quimioterapia en neoadyuvancia seguido de pembrolizumab en adyuvancia frente a placebo + quimioterapia en neoadyuvancia seguido de placebo en adyuvancia ha demostrado:

- Mejor tasa de SLE a los 42 meses (83,5 % vs. 74,9 %). La diferencia en la tasa de SLE a los 42 meses fue del 8,6% (HR = 0,63; IC 95%: 0,48 - 0,82) a favor del brazo experimental.
- La proporción de pacientes con RPC a los 42 meses fue del 63 % en el brazo experimental frente a 55,6 % en el brazo placebo. La diferencia de la tasa de RPC fue del 7,5 % (IC 95%: 1,6-13,4) a favor del brazo pembrolizumab + quimioterapia.
- Mejor tasa de SG a los 42 meses (89,2 % vs. 84,1 %). La diferencia en la tasa de SG a los 42 meses fue del 5,1 % (HR = 0,72; IC 95%: 0,51 - 1,02) a favor del brazo pembrolizumab + quimioterapia/pembrolizumab, siendo aún los datos inmaduros, por lo que las diferencias definitivas están por establecer.

Si se realiza una evaluación siguiendo las recomendaciones de la escala ESMO de beneficio clínico (ESMO-MCBS) para tratamientos con intención curativa, al aplicar el formulario 1²³, pembrolizumab alcanza una puntuación de A (mejoría en SLE como objetivo principal). Por tanto, según esta escala, el fármaco aporta beneficio clínico a la práctica habitual para el CMTN en estadios tempranos.

Con los datos disponibles parece existir un beneficio a favor de pembrolizumab + quimioterapia en neoadyuvancia seguido de pembrolizumab en adyuvancia frente a su comparador por su superior eficacia, en términos de SLE, sin diferencias relevantes en toxicidad. No obstante, se necesita un mayor tiempo de seguimiento que permita confirmar que este beneficio en SG.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No procede.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

El estudio KEYNOTE-522 definió a los pacientes PD-L1 positivos como aquellos cuyas muestras obtuvieran una puntuación ≥ 1 . La expresión de PD-L1 se definió como el número de células PD-L1 positivas (células tumorales, linfocitos y macrófagos) dividido por el número total de células tumorales multiplicado por 100. La expresión de PD-L1 fue evaluada en muestras tumorales fijadas con formalina en un laboratorio central utilizando el test validado PD-L1 IHC 22C3 pharmDx²¹.

Hay que destacar que los pacientes eran elegibles para el ensayo independientemente del estado de expresión de PD-L1, por lo que no era necesario su determinación para la selección de los pacientes candidatos a tratar²¹.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No encontradas.

5.3.b Comparaciones indirectas

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas²⁶

El informe de evaluación de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) resume un metaanálisis publicado por Miyashita et al. (2020) con el fin de complementar la evaluación de pembrolizumab más quimioterapia como tratamiento neoadyuvante seguido de monoterapia con pembrolizumab como tratamiento adyuvante en comparación con otros tratamientos para pacientes adultos con CMTN en estadio temprano.

El metaanálisis publicado no evalúa el tratamiento adyuvante. Incluye 13 ensayos clínicos aleatorizados y 3.008 pacientes que fueron tratados en neoadyuvancia con antraciclinas, bevacizumab, pembrolizumab, sales de platino u otras terapias. Las variables estudiadas incluyeron la RPC y la seguridad. La información sobre el modelo estadístico usado fue limitada.

En cuanto a los resultados de eficacia, se compararon los tratamientos que incluían antraciclinas más pembrolizumab y sales de platino frente a:

- antraciclinas (RR = 0,58; IC 95%: 0,43-0,77).
- antraciclinas más sales de platino (RR= 0,79; IC 95%: 0,63-0,99).

No se pudo extraer conclusiones para las comparaciones con antraciclinas más pembrolizumab, o con sales de platino, debido a la gran imprecisión de las estimaciones del efecto.

En cuanto a los datos de seguridad que menciona el metaanálisis, solo hace referencia al contexto neoadyuvante. Se da una mayor tasa de neutropenia febril al comparar con antraciclinas (RR = 0,53; IC 95%: 0,33-0,86). No se extraen conclusiones al comparar antraciclinas más pembrolizumab, antraciclinas más sales de platino, sales de platino u otras terapias debido a una grave imprecisión en las estimaciones del efecto. En cuanto al análisis de la tasa de náuseas o vómitos y diarrea de grado 3 o superior, no se pueden extraer conclusiones para las comparaciones con antraciclinas o en combinación con platino por el mismo motivo que el anteriormente indicado en eficacia.

Como conclusión, los resultados del metaanálisis publicado por Miyashita et al. presentan una serie de limitaciones debido a la falta de detalles sobre los ensayos clínicos incluidos y la metodología utilizada para realizar el metaanálisis. La mayoría de estos ensayos presentan un alto riesgo de sesgo y sólo son aplicables a la fase neoadyuvante del tratamiento. Los resultados están asociados a una grave imprecisión que limita la capacidad de extraer conclusiones. Por lo que, los resultados presentados en este metaanálisis son inciertos.

FIGURA F. Resultados de las comparaciones publicadas por Miyashita et al.²⁶

Outcome or treatment	Rate of pCR	Rate of febrile neutropenia	Rate of grade 3+ nausea/vomiting	R
	Relative risk (95% CI)	Relative risk (95% CI)	Relative risk (95% CI)	
Number of studies (patients), model	13 studies (3,008), RE model	NR (NR), RE model	NR (NR), RE model	N
Anthracycline	0.58 (0.43 to 0.77)	0.53 (0.33 to 0.86)	0.45 (0.15 to 1.34)	
Anthracycline plus pembrolizumab	1.52 (0.83 to 2.77)	0.64 (0.23 to 1.83)	—	
Anthracycline plus	0.79 (0.63 to 0.99)	0.83 (0.60 to 1.14)	0.46 (0.19 to 1.12)	

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

A fecha febrero de 2022, la SEOM concluye en un informe de evaluación de pembrolizumab lo siguiente: dada la eficacia y el perfil de seguridad, pembrolizumab en combinación con quimioterapia debe considerarse como la nueva opción estándar de tratamiento neoadyuvante en pacientes con CMTN estadios II y III. Su administración adyuvante debería ser individualizada en función de la respuesta patológica alcanzada, presencia de mutación germinal de BRCA 1 y 2, así como la existencia otras opciones terapéuticas como capecitabina y olaparib.²⁴

A fecha diciembre de 2023, la guía de práctica clínica de la ESMO recoge lo siguiente: cT2-4 N0 o cualquier CMTN N-positivo (estadio II-III) debe tratarse con quimioterapia neoadyuvante más pembrolizumab a menos que existan factores de riesgo de toxicidad inmunológica excesiva asociada a ICI (inhibidores de puntos de control inmunitario). Pembrolizumab debe administrarse cada 3 semanas a lo largo de la fase neoadyuvante [I, A] y durante nueve ciclos de 3 semanas durante la fase adyuvante, independientemente del estado de RPC [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A].³⁵

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Se dispone del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS, publicado en septiembre de 2023. Se concluye que pembrolizumab es una opción de tratamiento en pacientes adultos con CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con alto riesgo de recidiva [T1c con afectación ganglionar N1-2; o T2-4 con N0-2, de acuerdo con los criterios de AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), 7ª edición] a pesar de que los resultados sean aún inmaduros en SLE y SG y teniendo en consideración que apenas se dispone de alternativas indicadas en CMTN en el estadio estudiado³⁴.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), publicado en diciembre de 2022. Ha recomendado pembrolizumab como una opción de tratamiento neoadyuvante, junto con quimioterapia, y después en monoterapia como tratamiento adyuvante tras la cirugía en pacientes adultos con CMTN en estadio temprano y alto riesgo de recidiva, o en CMTN localmente avanzado²⁵.

El informe de evaluación de la CADTH, publicado en septiembre de 2022, recomienda pembrolizumab para esta indicación, si se cumplen todas las condiciones siguientes: el tratamiento con pembrolizumab se debe iniciar sólo en pacientes con CMTN no metastásico, RE negativo, RP negativo, HER2 negativo que sean candidatos para la quimioterapia neoadyuvante y tengan ganglios positivos; o T1c, N1-2; o T2-4, N0-2. Además, la prescripción la debe realizar un especialista, el paciente tiene que tener buen estado funcional, no puede haber recibido tratamiento sistémico previo para el CMTN no metastásico, y no debe tener contraindicación para recibir inmunoterapia²⁶.

Se dispone también del informe de evaluación de la Haute Autorité de Santé (HAS), publicado en diciembre de 2022. Considera que pembrolizumab proporciona una mejora menor (ASMR IV) en esta indicación. Sitúa al fármaco como el tratamiento de elección en CMTN localmente avanzado o en estadio inicial con alto riesgo de recidiva.²⁷

Por otro lado, se dispone del informe de evaluación de *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, publicado en septiembre de 2022, en este caso concluyen que el beneficio añadido de pembrolizumab en esta indicación no está demostrado. Alegando que el ensayo KEYNOTE-522 sólo incluyó pacientes con un ECOG 0 ó 1 y sólo un paciente varón. En este informe concluyen que no está claro si los efectos observados pueden trasladarse a pacientes con un ECOG ≥ 2 y a pacientes varones²⁸.

5.4.3 Opiniones de expertos

No procede.

5.4.4 Otras fuentes.

No procede.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La evaluación de la seguridad se basa tanto en los datos del ensayo pivotal fase III KEYNOTE-522²¹ como los incluidos en el informe EPAR²² de la EMA y en la ficha técnica del medicamento³.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos^{3,21,22}

Las reacciones adversas categorizadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$) observadas en ensayos clínicos de pembrolizumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia y notificadas con el uso de pembrolizumab tras la comercialización se incluyen en la siguiente tabla³:

Tabla 7. Reacciones adversas categorizadas como muy frecuentes de pembrolizumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia.

Pembrolizumab en monoterapia	Pembrolizumab en combinación con quimioterapia
Anemia, hipotiroidismo, disminución de apetito, cefalea, disnea, tos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito, erupción cutánea, dolor músculo esquelético, artralgias, fatiga, astenia, edemas, pirexia.	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipotiroidismo, hipocalcemia, disminución de apetito, insomnio, neuropatía periférica, cefalea, mareo, disgeusia, disnea, tos, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, alopecia, erupción cutánea, prurito, artralgias, dolor musculoesquelético, miositis, fatiga, astenia, pirexia, edemas, elevación alanina aminotransferasas, elevación de aspartato aminotransferasas.

El ensayo KEYNOTE-522 evaluó la seguridad en la población tratada, incluyendo a todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis del tratamiento.

Entre los eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado más frecuentes encontramos náuseas, alopecia y anemia con baja diferencia porcentual entre el brazo experimental y el brazo control. En cuanto a los eventos adversos de grado ≥ 3 que ocurrieron con más frecuencia fueron: neutropenia, con similar porcentaje en brazo experimental y control (34,5% vs. 33,4%) y anemia (18% vs. 14,9%).

Observando la toxicidad combinada de las fases neoadyuvante y adyuvante, se detectó un aumento de los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en el brazo pembrolizumab + quimioterapia/pembrolizumab. El 34,1% de los pacientes del brazo experimental, frente al 20,1% de los del brazo control sufrieron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. No obstante, los eventos adversos de grado ≥ 3 asociados al tratamiento tuvieron lugar con una frecuencia similar en ambos brazos del ensayo (77,1% en el brazo experimental y 73,3% en el brazo control).

El perfil de toxicidad de pembrolizumab está caracterizado por la aparición de reacciones autoinmunes. Con respecto a los efectos adversos autoinmunes, se observó un aumento de su frecuencia en el brazo experimental (33,5% vs. 11,3%), siendo de grado ≥ 3 en el 12,9% de los pacientes tratados con pembrolizumab + quimioterapia/pembrolizumab frente el 1% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos de cualquier grado más frecuentes fueron hipotiroidismo (15,1%), reacción grave de la piel (5,7%) e hipertiroidismo (5,2%) en el brazo experimental; e hipotiroidismo (5,7%) y neumonitis (1,5%) en el grupo placebo. Los eventos de grado 3, 4 ó 5 más frecuentes fueron, reacción grave de la piel (4,7%) e hipofisitis (1,3%) en el grupo de pembrolizumab; y neumonitis (0,5%) en el grupo placebo.

En el brazo experimental las reacciones adversas provocaron la suspensión del tratamiento en el 27,7% de los pacientes frente a 14,1% en el brazo control. Con una diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento (13,6% (8,7%-18,1%), $p < 0,0005$).

Las muertes debidas a eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron 4 (0,5%) en el brazo experimental, frente a 1 (0,3%) en el brazo control. Las dos muertes asociadas a efectos adversos autoinmunes tuvieron lugar en el brazo de pembrolizumab (0,3%), frente a ningún caso en el brazo control.

En la tabla 8 se expone la incidencia comparada de eventos adversos. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes:

- Para eventos de cualquier grado: Rash, evento adverso relacionado con la inmunoterapia (hipotiroidismo, reacción severa de piel, hipertiroidismo, insuficiencia adrenal, hipofisitis).
- Para eventos de grado ≥ 3 : incremento de alanina aminotransferasa (ALT), incremento de aspartato aminotransferasa (AST), evento adverso relacionado con la inmunoterapia (reacción severa de piel, insuficiencia adrenal, hipofisitis).

Tabla 8: Resultados de seguridad del ensayo KEYNOTE-522²¹

Referencia: Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al.; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-67.

Ensayo fase III, aleatorizado 2:1, doble ciego y controlado con placebo (ver diseño en tabla 5)

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pembrolizumab+ Quimioterapia /pembrolizumab N (783)	Placebo+ quimioterapia/ placebo N (389)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
De cualquier grado					
- Cualquier evento adverso	99,2%	100%			
- Evento adverso relacionado con el tratamiento:	98,9%	99,7%			
- Náusea	63,2%	63,0%			
- Alopecia	60,2%	56,6%			
- Anemia	54,8%	55,3%			
- Neutropenia	46,9%	47,6%			
- Fatiga	42,1%	38,8%			
- Diarrea	30,4%	25,2%			
- Incremento de ALT	26,1%	25,2%			
- Vómitos	25,5%	22,1%			
- Astenia	25,3%	26,2%			
- Rash	25,0%	17,0%	8,07% (3,43% a 13,05%)	0,002	12 (8 a 29)
- Estreñimiento	24,0%	21,9%			
- Descenso de neutrófilos	23,6%	28,8%			
- Incremento de AST	20,1%	16,2%			
- Neuropatía periférica	19,7%	21,6%			
- Evento adverso relacionado con la inmunoterapia	33,5%	11,3%		<0,005	5 (4 a 6)
- Hipotiroidismo	15,1%	5,7%	22,15% (17,8% a 26,9%)	<0,005	11 (8 a 16)
- Reacción severa de piel	5,7%	1,0%		<0,005	21 (15 a 36)
- Hipertiroidismo	5,2%	1,8%		0,005	29 (17 a 70)
- Insuficiencia adrenal	2,6%	0	9,41% (6,14% a 13,03%)	0,001	39 (26 a 84)
- Neumonitis	2,2%	1,5%			
- Tiroiditis	2,0%	1,3%	4,72% (2,765% a 6,85%)		
- Hipofisitis	1,9%	0,3%	3,44% (1,42% a 5,74%) 2,55% (1,2% a 3,9%) 1,92% (0,7% a 3,15%)	0,021	52 (32 a 144)
Grado ≥ 3					

- Cualquier evento adverso	82,4%	78,7%			
- Evento adverso relacionado con el tratamiento:	77,1%	73,3%			
- Náusea	3,4%	1,5%	1,9% (0,17% a 3,98%)		
- Alopecia	0	0			
- Anemia	18%	14,9%			
- Neutropenia	34,5%	33,4%			
- Fatiga	3,6%	1,5%			
- Diarrea	2,6%	1,3%			
- Incremento de ALT	5,5%	2,3%		0,013	31 (18 a 95)
- Vómitos	2,4%	1,5%	3,2% (1,05% a 5,635%)		
- Astenia	3,6%	2,3%			
- Rash	1,5%	0,3%			
- Estreñimiento	0	0			
- Descenso de neutrófilos	18,6%	23,1%			
- Incremento de AST	2,6%	0,3%		0,005	44 (26 a 108)
- Neuropatía periférica	1,9%	1%			
- Evento adverso relacionado con la inmunoterapia	12,9%	1%	2,3% (0,92% a 3,78%)	<0,005	8 (7 a 11)
- Hipotiroidismo	0,5%	0			
- Reacción severa de piel	4,7%	0,3%	11,9% (-	<0,005	22 (16 a 37)
- Hipertiroidismo	0,3%	0	14,56% a-		
- Insuficiencia adrenal	1%	0	9,26%)	0,045	98 (47 a 2477)
- Neumonitis	0,9%	0,5%	4,4% (-6,21% a		
- Tiroiditis	0,3%	0	-2,74%)		
- Hipofisitis	1,3%	0	1% (-2,12% a -	0,025	78 (41 a 456)
			0,04%)		
			1,3% (-2,42% a		
			-0,22%)		

6.2 Ensayos Clínicos comparativos

No encontrados.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No encontradas.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales³

Embarazo: No hay datos relativos al uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Ya que las inmunoglobulinas humanas G4 atraviesan la barrera placentaria, pembrolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pembrolizumab y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab.

Lactancia: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pembrolizumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pembrolizumab para la madre.

Fertilidad: No se dispone de datos clínicos relativos a los posibles efectos de pembrolizumab sobre la fertilidad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con pembrolizumab. Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de pembrolizumab. Aunque sí se pueden usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar el

tratamiento con pembrolizumab, para tratar las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

Monitorización de eventos adversos: Monitorización de signos y síntomas de neumonitis, colitis, hepatitis (cambios en la función hepática, como aumento de las transaminasas, bilirrubina, etc.) nefritis o disfunción renal (cambios de la función renal y creatinina), función tiroidea (utilizando el reemplazo en caso necesario), insuficiencia suprarrenal, hiperglucemias y reacciones cutáneas (Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica).

7. AREA ECONÓMICA

7.1. Coste tratamiento. Coste incremental.

El precio oficial (notificado) se ha calculado a partir del PVL con los descuentos legalmente vigentes en cada caso, más el 4% de IVA.

No se tienen en cuenta los costes directos asociados por ser similares en las distintas alternativas.

Para el cálculo de precio se ha tomado un coste aproximado de las ofertas disponibles actualmente.

Tabla 9. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Pembrolizumab (Keytruda) + Quimioterapia en práctica clínica habitual	Quimioterapia en práctica clínica habitual*
Precio unitario (PVL+IVA)	Pembrolizumab 25mg/mL 4 ml: 3.430,49€	-
Posología	200 mg administrados por vía i.v. cada 21 días (8 ciclos en neoadyuvancia + 9 ciclos en adyuvancia)	-
Coste día	326,71 €	-
Coste/Ciclo	6.860,98 €	-
Coste global	116.636,66 €	-
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+ 116.636,66 €	-

* No se indican los costes de la quimioterapia al administrarse en ambas alternativas en la neoadyuvancia.

Se hace un análisis de sensibilidad con una potencial reducción de precio en torno a un 68% para pembrolizumab, obteniendo los siguientes costes de tratamiento:

Tabla 10. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s. Análisis de sensibilidad		
	Pembrolizumab (Keytruda) + Quimioterapia en práctica clínica habitual	Quimioterapia en práctica clínica habitual *
Precio unitario (PVL+IVA)	Pembrolizumab 25mg/mL 4 ml: 1.081 €	-
Posología	200 mg administrados por vía i.v. cada 21 días (8 ciclos en neoadyuvancia + 9 ciclos en adyuvancia)	-
Coste día	102,95 €	-
Coste/Ciclo	2.162 €	-
Coste global	36.754 €	-
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+ 36.754 €	-

* No se indican los costes de la quimioterapia al administrarse en ambas alternativas en la neoadyuvancia.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.

A fecha 15/04/2023 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, se aplicaron los siguientes filtros para localizar evaluaciones económicas: (atezolizumab) AND (breast cancer) AND (triple negative) AND [(economic evaluation) OR (cost utility)]. Se encontró el siguiente estudio:

Referencia: Huang M et al. Cost-Effectiveness of neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant single-agent pembrolizumab for high-risk early-stage triple-negative breast cancer in the United States. Adv Ther. 2023;40(3):1153-1170. doi: 10.1007/s12325-022-02365-1²⁹

- **Tipo de estudio:** coste-efectividad.
- **Fuente de datos:** ensayo clínico.
- **Perspectiva:** sistema sanitario de EEUU.
- **Población del escenario base:** población de KEYNOTE-522.
- **Variables principales de resultado:** años de vida ajustados por calidad (AVAC) calculados sobre la base de utilidad de EQ-5D-5L.
- **Horizonte temporal:** de por vida (51 años, se basó en una edad promedio de 49 años).
- **Costes incluidos en el estudio:** adquisición del fármaco, administración de la terapia, cirugía y radiación, tratamiento de los eventos adversos, tratamiento de soporte, tratamientos posteriores (en caso de metástasis a distancia y costes asociados a la muerte).
- **Cálculo de costes (GRDs, e-Salud):** Todos los costes se actualizaron a dólares estadounidenses (USD) de 2021 utilizando el índice de precio al consumidor (*Consumer Price Index*), componente de atención médica.
- **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 3%.
- **Valores de utilidad considerados:** Los derivados de análisis primarios de los datos de EQ-5D-5L recopilados en KEYNOTE-522.
- **Análisis de sensibilidad:** Análisis de sensibilidad deterministas unidireccionales y análisis de sensibilidad probabilísticos para probar la solidez de los resultados del modelo.
- **Conflicto de interés:** Estudio financiado por Merck Sharp & Dohme LLC, una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EE. UU.

COSTES	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos
Coste del fármaco (3)	\$110.530	\$6.463	Coste incremental del fármaco \$104.067
Coste total del paciente (4)	\$235.918	\$156.872	Coste incremental por paciente \$79,046
EFFECTOS	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos
AVGs (años de vida ganados)	17,75 AVGs	14,39 AVGs	Incremento AVGs por paciente 3,37 AVGs
AVACs (años de vida ajustados por calidad)	14,89 AVACs	11,99 AVACs	Incremento AVACs por paciente 2,90 AVACs
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL (1)			CEI
Caso base			\$23,489 AVG o \$27,285 AVAC

7.2.b Coste eficacia incremental. Datos propios.

En el último análisis de datos del estudio pivotal no se había alcanzado la mediana de la SLE, ni de la SG, siendo los datos de la SG muy inmaduros. Por tanto, para el cálculo del coste eficacia incremental (CEI) se utilizará la variable principal del estudio, SLE, usando los datos a los 42 meses de estudio.

Tabla 11. Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias

Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Pembrolizumab + quimioterapia/ pembrolizumab	Placebo+ quimioterapia/ placebo	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC 95%)
KEYNOTE-522	Principal	Tasa de SLE (a los 42 meses)	83,5 (80,5 – 86,0)	74,9 (69,8 – 79,2)	12 (8-25)	116.636,66 €	1.399.639,92 € (851.447,62 € – 3.265.826,48 €)

Según los datos del estudio y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional libre de eventos a los 42 meses (con datos inmaduros en SG), el coste eficacia incremental estimado es de 1.399.639,92 € también compatible con un CEI entre 851.447,62 – 3.265.826,48 €.

Adicionalmente, se realiza un análisis de sensibilidad contemplando el supuesto de una reducción del PVL de pembrolizumab de un 68 %.

Tabla 12. Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias. Análisis de sensibilidad

Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Pembrolizumab+ quimioterapia/ pembrolizumab	Placebo+ quimioterapia/ placebo	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC 95%)
KEYNOTE-522	Principal	Tasa de SLE (a los 42 meses)	83.5 (80.5-86.0)	74.9 (69.8-79.2)	12 (8-25)	36.754 €	441.048 € (294.032 – 918.850)

Así, por cada paciente adicional libre de eventos a los 42 meses (con datos inmaduros en SG), el coste eficacia incremental estimado es de 441.048 € también compatible con un CEI entre 294.032 – 918.850 €.

Utilizando los AVG y AVAC recogidos en el estudio de coste-efectividad publicado, anteriormente mencionado, *Huang et al*²⁹. Los resultados de coste eficacia incremental serían:

Tabla 13. Coste Eficacia Incremental (CEI)

Referencia	AVG	AVAC	Coste incremental	RCEI
<i>Huang et al. Adv Ther. 2023</i>	3,37 años	2,90 años	116.636,66 €	34.610,28 €/AVG 40.219,54 €/AVAC
<i>Huang et al. Adv Ther. 2023</i>	3,37 años	2,90 años	36.754 € (análisis de sensibilidad)	10.906,23 €/AVG 12.673,79 €/AVAC

Adicionalmente, y como recientemente se ha publicado en la evaluación del NICE³⁰, evaluación que puede considerarse más cerca a nuestro entorno, en base a los AVG publicados en dicho informe el coste eficacia incremental sería el indicado en la siguiente tabla:

Tabla 14. Coste Eficacia Incremental (CEI)

Referencia	AVG (brazo control)	AVG (brazo pembrolizumab)	Diferencia AVG	Pecio unitario (PVL + IVA) pembrolizumab	Coste incremental	RCEI
NICE. Guía de evaluación de tecnología [TA851]	13,82 años	16,89 años	3,07	3.430,49 €	116.636,66 €	37.992,40 €/AVG
				1.081,00 €	36.754 €	11.971,99 €/AVG

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.³¹⁻³³

Según el Instituto Nacional de Estadística, España cuenta con una población aproximada de 47,6 millones de habitantes en 2022, y Andalucía, con 8,54 millones de habitantes.

En el año 2023 se estimaron 35.001 nuevos casos de cáncer de mama en España. Aproximadamente, el 15 % de los pacientes diagnosticados presentan CMTN (5.250).

Asumiendo que el 5 % de las neoplasias de nuevo diagnóstico son metastásicas y que entre el 30-40 % se diagnostican en estadio I, para un hospital andaluz de 500 camas que atendería a una población de unos 300.000 habitantes, se obtiene aproximadamente 20 casos anuales de CMTN en estadios II y III. Por lo que, en el peor escenario, asumiríamos 20 casos anuales. Sin embargo, teniendo en cuenta que cerca del 25 % de las pacientes discontinúan durante la fase de neoadyuvancia (según lo observado en el ensayo KEYNOTE-522), el número de pacientes candidatas a iniciar el tratamiento con pembrolizumab en adyuvancia se estima en 15 pacientes/año, frente a las 20 pacientes/año candidatas a iniciar el tratamiento en neoadyuvancia.

Por lo que, el coste anual total del tratamiento, para un hospital medio de 500 camas, que atiende a una población de aproximadamente 300.000 habitantes sería el siguiente:

Tabla 15. Impacto presupuestario a nivel hospitalario		
	PVL + IVA	PVL + IVA con reducción del 68 %
Pecio unitario (PVL + IVA) pembrolizumab	3.430,49 €	1.081,00 €
Coste/ciclo	6.860,98 €	2.162,00 €
Número de ciclos (Neoadyuvancia)	8	8
Número de pacientes (Neoadyuvancia)	20	20
Coste total Neoadyuvancia	1.097.756,80 €	345.920,00 €
Número de ciclos (Adyuvancia)	9	9
Número de pacientes (Adyuvancia)	15	15
Coste total Adyuvancia	926.232,30 €	291.870,00 €
Coste total del tratamiento anual para un hospital medio de 500 camas que atendería a una población de aproximadamente 300.000 habitantes	2.023.989,10 €	637.790,00 €

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Se estima que durante un año serían tratados aproximadamente 518 casos en Andalucía, tomando como referencia una población de 8,54 millones de habitantes:

Tabla 16. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel autonómico, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Número anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de SLE entre tratamientos	Impacto económico	Unidades de eficacia
518	116.636,66 €	8,6 % (6,8% a 10,7%) NNT: 12 (8-25)	60.417.789,9 €	43 (20 a 64)

Adicionalmente, se realiza un análisis de sensibilidad contemplando el supuesto de una reducción del PVL de pembrolizumab de un 68%.

Tabla 17. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel autonómico, coste estimado anual y unidades de eficacia anual. Análisis de sensibilidad				
Número anual de pacientes	Coste incremental por paciente (análisis sensibilidad)	Diferencia de entre tratamientos	Impacto económico	Unidades de eficacia
518	36.754 €	8,6 % (6,8% a 10,7%) NNT: 12 (8-25)	19.038.572 €	43 (20 a 64)

Se ha calculado que podrían llegar a tratarse anualmente aproximadamente 2.888 pacientes a nivel nacional:

Tabla 18. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel estatal, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Número anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de SLE entre tratamientos	Impacto económico	Unidades de eficacia
2.888	116.636,66 €	8,6 % (6,8% a 10,7%) NNT: 12 (8-25)	336.846.674 €	240 (115 - 361)

Realizando un análisis de sensibilidad contemplando el supuesto de una reducción del PVL de pembrolizumab de un 68%:

Tabla 19. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel estatal, coste estimado anual y unidades de eficacia anual. Análisis de sensibilidad

N.º anual de pacientes	Coste incremental por paciente (análisis sensibilidad)	Diferencia de entre tratamientos	Impacto económico	Unidades de eficacia
2.888	36.754 €	8,6 % (6,8% a 10,7%) NNT 12 (8-25)	106.145.552€	240 (115-361)

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

En el caso de pembrolizumab, su pauta de administración es perfusión intravenosa, y debe administrarse en hospital de día, al igual que las alternativas disponibles para la misma indicación.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

Dadas las alternativas, no se estima que la forma de administración de pembrolizumab pueda influir negativamente en la adherencia al tratamiento.

9. AREA DE CONCLUSIONES

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

EFICACIA

- Los objetivos principales del estudio son la evaluación de la RPC y la SLE, alcanzándose para ambas los criterios de superioridad preestablecidos por el protocolo en los análisis intermedios 1 y 4.
- Pembrolizumab incrementa el porcentaje de RPC en un 7,5 % (IC 95 %: 1,6 – 13,4). En el análisis descriptivo en el AI4, que incluye a toda la población ITT (n=1.174), se observa una tasa de RPC del 63 % frente al 55,6 % en el grupo control.
- La SLE a los 42 meses es del 83,5 % vs. 74,9 % (HR = 0,63; IC 95 %: 0,48 – 0,82). Esta mejoría es independiente de la expresión de PD-L1, así como de la presencia de afectación ganglionar.
- En cuanto a la SG (89,2 % vs. 84,1 %), a los 42 meses, no se observa una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (HR= 0,72; IC 95 % 0,51 - 1,02). Hay que destacar que los datos son aún inmaduros, por lo que las diferencias definitivas están por establecer.

Relevancia clínica

- Al aplicar el formulario 1 de la escala ESMO-MCBS, pembrolizumab alcanza una puntuación de A en el contexto de tratamiento con intención curativa (mejoría en supervivencia libre de enfermedad como objetivo principal). Por tanto, según esta escala, el fármaco aporta beneficio clínico a la práctica habitual para el CMTN en estadios tempranos.

Limitaciones

- El grupo control en la fase neoadyuvante fue el tratamiento con quimioterapia basada en taxanos, antraciclinas y carboplatino, representando una de las opciones estándar recomendadas por las guías para el tratamiento en neoadyuvancia. Sin embargo, existen otras combinaciones de quimioterapia neoadyuvante usadas en la práctica clínica habitual, antraciclinas y taxanos (sin carboplatino), taxanos y carboplatino (omitiendo antraciclinas). Se desconoce el beneficio de la adición de pembrolizumab en estas opciones.
- El comparador del tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad residual después de la neoadyuvancia no representa actualmente el tratamiento estándar. La adición de 6 a 8 ciclos de capecitabina en pacientes que no alcanzan RPC tras cirugía, demostró prolongar la SLE y la SG en el ensayo aleatorizado de fase III CREATE-X y se utiliza en práctica clínica habitual.
- El ensayo KEYNOTE-522 contempla la administración de pembrolizumab en adyuvancia sin tener en cuenta el factor pronóstico de la respuesta patológica completa. La administración de pembrolizumab tanto en la fase neoadyuvante, como adyuvante impide conocer la contribución de pembrolizumab de forma aislada en cada uno de los dos momentos.

SEGURIDAD

- La incidencia de eventos adversos relacionada con el tratamiento es similar en ambos grupos de tratamiento (98,9 % vs. 99,7 %, respectivamente) y para eventos adversos de grado ≥ 3 es ligeramente superior en el grupo experimental (77,1 % vs. 73,3 %).
- En cuanto a eventos adversos graves, la incidencia es superior en el grupo pembrolizumab + quimioterapia/pembrolizumab (34,1 % vs. 20,1 %).
- Los eventos adversos de grado ≥ 3 en los que se observan diferencias estadísticamente significativas son incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa y eventos adversos relacionado con la inmunoterapia (reacción cutánea grave, insuficiencia adrenal y hipofisitis), que favorecieron al grupo control.
- El porcentaje de pacientes que discontinúan es del 37 % en el grupo experimental (65,3 % en la fase neoadyuvante y 34,7 % en la fase adyuvante) y del 27 % en el grupo placebo (54,7 % en la fase neoadyuvante y 45,3 % en la fase adyuvante).

COSTE

Si tenemos en cuenta las siguientes premisas:

- Precios unitarios para pembrolizumab (PVL + IVA y para el análisis de sensibilidad, PVL + IVA con una potencial reducción del 68 %) recogidos en las tablas 9 y 10.
- Teniendo en cuenta únicamente los estadios II y III, así como el porcentaje de pacientes que no completan el tratamiento neoadyuvante y por tanto no reciben posteriormente el tratamiento con pembrolizumab en adyuvancia, se estima que, para una población de

300.000 habitantes, el número de pacientes candidatas a recibir pembrolizumab en neoadyuvancia sería de 20 y de éstas sólo 15 recibirían pembrolizumab en adyuvancia.

El coste total del tratamiento anual para un hospital medio de 500 camas que atienda a una población de aproximadamente 300.000 habitantes sería de 2.023.989 €. Con una potencial reducción de precio en torno a un 68 % para pembrolizumab, el coste sería de 637.790 €.

9.2 Decisión

D-1. SE PROPONE INCLUIR EN LA GFT con recomendaciones específicas.

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Es una opción de tratamiento en pacientes diagnosticados de CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con alto riesgo de recidiva [T1c con afectación ganglionar N1-2; o T2-4 con N0-2, es decir, tamaño tumoral > 1 cm, pero ≤ 2 cm de diámetro con afectación ganglionar; o tamaño tumoral >2 cm de diámetro con independencia de la afectación ganglionar (según los criterios del AJCC)].

9.4 Plan de seguimiento

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Aroca V, Santos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> [consultado: 3 diciembre 2022].
2. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis> [consultado: 5 diciembre 2022].
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Keytruda®. Ficha técnica [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022 Disponible en: <http://www.aemps.gob.es> [consultado: 5 diciembre 2022].
4. Hayes DF, Lippman ME. Harrison Principios de Medicina Interna. 20ª edición. Capítulo 75: Cáncer de mama (2019). Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=203644540> [consultado: 5 diciembre 2022].
5. Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2020). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama> [consultado: 5 diciembre 2022].
6. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Cáncer de mama. Disponible en: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/> [consultado: 15 diciembre 2022].
7. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2022. Disponible en: <https://redecn.org/es/publicaciones/23/cancer-de-mama-en-espana> [consultado: 15 diciembre 2022].

8. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf [consultado: 7 diciembre 2022].
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164-72.
10. Wolff CA, Hammond HME, Hicks GD, Dowsett M, McShane LM, Allison KH et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013.
11. Poloz Y, Dowling RJO, Stambolic V. Breast Cancer. Chapter 1: Fundamental pathways in breast cancer 1: signaling from the membrane. Springer 2017. ISBN 978-3-319-48848-6.
12. García-Sánchez S, Flores-Moreno S, Alegre del Rey EJ, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A. Trastuzumab emtansina. Cáncer de mama precoz HER2-positivo. Mayo 2020. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), [2020]. ISBN. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm. También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> [consultado: 23/09/2024].
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versión 6.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [consultado: 15 diciembre 2022].
14. International Agency for Research on Cancer (Globocan). Cancer today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2018. World Health Organization 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home> [consultado: 17 diciembre 2022].
15. Ayala de la Peña, F., Andrés, R., García-Sáenz, JA et al. Guía clínica de la SEOM en cáncer de mama en estadios iniciales (2018). *Clin Transl Oncol* 21, 18–30 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6>
16. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA, Chen H, Meric-Bernstam F, Chavez-Macgregor M, et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer* 2011;11(5):325-31.
17. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;32(10):1216-35.
18. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):18-30.
19. European Medicines Agency. Keytruda®. Ficha técnica [Internet]. Ámsterdam. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf [citado 01 de abril de 2023].
20. Food and Drug Administration. Keytruda®. Ficha técnica [Internet]. Silver Spring. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125514lbl.pdf [citado 01 de abril de 2023].
21. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puzstai L, McArthur H, Kümmel S, et al.; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651. PMID: 35139274.
22. European Medicines Agency. Keytruda®. - Assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf [consultado 01 de diciembre de 2022].
23. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>. [consultado: 10 de abril de 2023].
24. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe SEOM de evaluación de pembrolizumab combinado con quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante, seguido de monoterapia adyuvante, para el cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado o en estadios iniciales con alto riesgo de recurrencia [Internet]. Madrid.

- Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos> [citado 02 de abril de 2023].
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triple negative early or locally advanced breast cancer. Technology appraisal guidance. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851> [consultado: 17 diciembre 2022].
 26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation. Pembrolizumab (Keytruda) for the treatment of adult patients with high-risk early-stage triple negative breast cancer in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment after surgery. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0279-Keytruda%20TNBC.pdf> [citado 1 de abril de 2023].
 27. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis sur les médicaments. Pembrolizumab Keytruda solution à diluer pour perfusion, nouvelle(s) indication(s). Disponible en: https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT-19887_KEYTRUDA_sein_triple_neg_adjuvant_PIC_EI_AvisDef_CT19887.pdf [citado 02 de abril de 2023].
 28. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Pembrolizumab (breast cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.iqwig.de/download/a22-63_pembrolizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf [citado 1 de abril de 2023].
 29. Huang M et al. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Single-Agent Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the United States. *Adv Ther.* 2023 Mar;40(3):1153-1170. doi: 10.1007/s12325-022-02365-1. PMID: 36648737; PMCID: PMC9988745.
 30. Pembrolizumab with chemotherapy for neoadjuvant and adjuvant treatment of early and locally advanced non-metastatic triple-negative breast cancer. Single technology appraisal. Committee Papers. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851/evidence/committee-papers-pdf-11310769981> [citado 02 de abril de 2023].
 31. Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo J, Torrella-Ramos A, Martos C, Ardanaz E, et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):609-14. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.039.
 32. Chavez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. *Oncologist.* 2017;22(11):1292-1300.
 33. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651.
 34. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y posteriormente en monoterapia como tratamiento adyuvante tras la cirugía, para pacientes adultos con cancer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadios iniciales con elevado riesgo de recidiva. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-177-Keytruda-pembrolizumab-cancer-mama.p> [Citado 30 de noviembre de 2023]
 35. Loibl S, André F, Bachelot T, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182. Disponible en: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2823%2905104-9> [Citado 14 de junio de 2024]

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** Marta González Padilla, Manuel Carrasco Gomariz, Raquel López Escoz.
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
- **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: Marta González Padilla
- 2-Tutor/a: Manuel Carrasco Gomariz.
- 3-Revisor/a externo/a: Raquel López Escoz.

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA 23/05/2023

FIRMA

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR:

Alegaciones al borrador público de: PEMBROLIZUMAB en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, está indicado para el tratamiento en adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva.

Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta																																												
Gonzalo Nocea Pulfer. Merck Sharp & Dohme de España S.A.	<p>Apartado 7.2.B. Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.</p> <p>Se propone no incluir el RCEI derivado del NNT y apoyarse en un modelo tipo NICE para hacer un cálculo del verdadero beneficio a largo plazo en relación con el coste considerando que el modelo NICE considera el beneficio de todas las pacientes (tanto el impacto sobre la salud de las pacientes de las recurrencias evitadas, como el beneficio asociado a aquellas que, aunque suceden, se retrasan gracias a la acción del tratamiento).</p> <p>En este sentido, sugerimos, al igual que se hizo en el informe de evaluación del KN 189 (pembrolizumab en el tratamiento del CPNM en 1L en histología no escamosa), utilizar los AVG y AVAC recogidos en estudios de coste-efectividad publicados como es el caso del artículo de <i>Huang et al.</i> citado en el informe. Partiendo de esta premisa, los resultados de coste eficacia incremental serían:</p> <table border="1" data-bbox="398 807 1603 1050"> <thead> <tr> <th colspan="5">Coste Eficacia Incremental (CEI)</th> </tr> <tr> <th>Referencia</th> <th>AVG</th> <th>AVAC</th> <th>Coste incremental</th> <th>RCEI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Huang et al. Adv Ther. 2023</i></td> <td>3,37 años</td> <td>2,90 años</td> <td>116.636,66 €</td> <td>34.610,28 €/AVG 40.219,54 €/AVAC</td> </tr> <tr> <td><i>Huang et al. Adv Ther. 2023</i></td> <td>3,37 años</td> <td>2,90 años</td> <td>36.754 €</td> <td>10.906,23 €/AVG 12.673,79 €/AVAC</td> </tr> </tbody> </table> <p>Adicionalmente, y como recientemente se ha publicado en la evaluación NICE, evaluación que puede considerarse más cerca a nuestro entorno, en base a los AVG publicados en dicho informe el coste eficacia incremental sería:</p> <table border="1" data-bbox="398 1126 1603 1334"> <thead> <tr> <th colspan="7">Coste Eficacia Incremental (CEI)</th> </tr> <tr> <th>Referencia</th> <th>AVG (brazo control)</th> <th>AVG (brazo pembrolizumab)</th> <th>Diferencia AVG</th> <th>Pecio unitario (PVL + IVA) pembrolizumab</th> <th>Coste incremental</th> <th>RCEI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">NICE. Guía de evaluación de tecnología [TA851]</td> <td rowspan="2">13,82 años</td> <td rowspan="2">16,89 años</td> <td rowspan="2">3,07</td> <td>3.430,49 €</td> <td>116.636,66 €</td> <td>37.992,40 €/AVG</td> </tr> <tr> <td>1.081,00 €</td> <td>36.754 €</td> <td>11.971,99 €/AVG</td> </tr> </tbody> </table>	Coste Eficacia Incremental (CEI)					Referencia	AVG	AVAC	Coste incremental	RCEI	<i>Huang et al. Adv Ther. 2023</i>	3,37 años	2,90 años	116.636,66 €	34.610,28 €/AVG 40.219,54 €/AVAC	<i>Huang et al. Adv Ther. 2023</i>	3,37 años	2,90 años	36.754 €	10.906,23 €/AVG 12.673,79 €/AVAC	Coste Eficacia Incremental (CEI)							Referencia	AVG (brazo control)	AVG (brazo pembrolizumab)	Diferencia AVG	Pecio unitario (PVL + IVA) pembrolizumab	Coste incremental	RCEI	NICE. Guía de evaluación de tecnología [TA851]	13,82 años	16,89 años	3,07	3.430,49 €	116.636,66 €	37.992,40 €/AVG	1.081,00 €	36.754 €	11.971,99 €/AVG	<p>Alegación aceptada parcialmente. Se utilizan los AVG y AVAC para el cálculo del coste eficacia incremental y se incluye en el texto, pero no se elimina el CEI derivado del NNT.</p>
Coste Eficacia Incremental (CEI)																																														
Referencia	AVG	AVAC	Coste incremental	RCEI																																										
<i>Huang et al. Adv Ther. 2023</i>	3,37 años	2,90 años	116.636,66 €	34.610,28 €/AVG 40.219,54 €/AVAC																																										
<i>Huang et al. Adv Ther. 2023</i>	3,37 años	2,90 años	36.754 €	10.906,23 €/AVG 12.673,79 €/AVAC																																										
Coste Eficacia Incremental (CEI)																																														
Referencia	AVG (brazo control)	AVG (brazo pembrolizumab)	Diferencia AVG	Pecio unitario (PVL + IVA) pembrolizumab	Coste incremental	RCEI																																								
NICE. Guía de evaluación de tecnología [TA851]	13,82 años	16,89 años	3,07	3.430,49 €	116.636,66 €	37.992,40 €/AVG																																								
				1.081,00 €	36.754 €	11.971,99 €/AVG																																								
	Apartado 7.3. Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.	Alegación aceptada. Se recalcula la estimación del número de																																												

<p>Gonzalo Nocea Pulfer. Merck Sharp & Dohme de España S.A.</p>	<p>Se solicita recalcular la estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital (página 29) la población susceptible de recibir tratamiento neoadyuvante y adyuvante con pembrolizumab teniendo en cuenta únicamente a las pacientes en estadios II y III, así como el % pacientes que no completan el tratamiento neoadyuvante y por tanto no reciben posteriormente el tratamiento con pembrolizumab en adyuvancia. Se propone sustituir el tercer párrafo del apartado 7.3. por el siguiente texto:</p> <p><i>“Asumiendo que el 5% de los cánceres de nuevo diagnóstico son metastásicos y que entre el 30-40% se diagnostican en estadio I, para un hospital andaluz de 500 camas que atendería a una población de unos 300.000 habitantes obtendremos aproximadamente 20 casos anuales de CMTN en estadios II y III. Por lo que, en el peor escenario, asumiríamos 20 casos anuales. Sin embargo, teniendo en cuenta que cerca del 25% de las pacientes discontinúan durante la fase de neoadyuvancia (según lo observado en el ensayo KN-522), el número de pacientes candidatas a iniciar el tratamiento con pembrolizumab en adyuvancia se estima en 15 pacientes/año, frente a las 20 pacientes/año candidatas a iniciar el tratamiento en neoadyuvancia.”</i></p>	<p>pacientes candidatos al tratamiento y se edita en el texto.</p>																		
<p>Gonzalo Nocea Pulfer. Merck Sharp & Dohme de España S.A.</p>	<p>Apartado 9.1. Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.</p> <p>En cuanto a los costes se indica que para un hospital medio de 500 camas que atiende a una población de aproximadamente 300.000 habitantes, el coste de tratamiento anual asciende a unos 3,5 millones de € ((1,1 millones de € asumiendo una reducción de precio del 68%). Este cálculo del coste del tratamiento está sobreestimado debido a la estimación del número de pacientes candidatas al tratamiento en el hospital tal y como se recoge en la alegación anterior.</p> <p>Si para el cálculo del coste anual total del tratamiento para un hospital medio de 500 camas que atiende a una población de aproximadamente 300.000 habitantes se tienen en cuenta estas dos premisas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Precios unitarios para pembrolizumab (PVL + IVA y PVL + IVA con una potencial reducción del 68%) recogidos en las tablas del apartado 7 del informe. - Población estimada teniendo en cuenta únicamente los estadios II y III, así como el % pacientes que no completan el tratamiento neoadyuvante y por tanto no reciben posteriormente el tratamiento con pembrolizumab en adyuvancia. <p>Los resultados del coste anual se reducen tal y como se recoge en la siguiente tabla:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 30%;">PVL + IVA</th> <th style="width: 30%;">PVL + IVA con reducción del 68%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pecio unitario (PVL + IVA) pembrolizumab</td> <td style="text-align: right;">3.430,49 €</td> <td style="text-align: right;">1.081,00 €</td> </tr> <tr> <td>Coste/ciclo</td> <td style="text-align: right;">6.860,98 €</td> <td style="text-align: right;">2.162,00 €</td> </tr> <tr> <td>Número de ciclos (Neoadyuvancia)</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>Número de pacientes (Neoadyuvancia)</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">20</td> </tr> <tr> <td>Coste total Neoadyuvancia</td> <td style="text-align: right;">1.097.756,80 €</td> <td style="text-align: right;">345.920,00 €</td> </tr> </tbody> </table>		PVL + IVA	PVL + IVA con reducción del 68%	Pecio unitario (PVL + IVA) pembrolizumab	3.430,49 €	1.081,00 €	Coste/ciclo	6.860,98 €	2.162,00 €	Número de ciclos (Neoadyuvancia)	8	8	Número de pacientes (Neoadyuvancia)	20	20	Coste total Neoadyuvancia	1.097.756,80 €	345.920,00 €	<p>Alegación aceptada. Teniendo en cuenta el nuevo cálculo en la estimación de pacientes a tratar mencionada en la alegación anterior, se recalcula el coste total del tratamiento anual para un hospital medio de 500 camas que atendería a una población de aproximadamente 300.000 habitantes. Se edita en el texto.</p>
	PVL + IVA	PVL + IVA con reducción del 68%																		
Pecio unitario (PVL + IVA) pembrolizumab	3.430,49 €	1.081,00 €																		
Coste/ciclo	6.860,98 €	2.162,00 €																		
Número de ciclos (Neoadyuvancia)	8	8																		
Número de pacientes (Neoadyuvancia)	20	20																		
Coste total Neoadyuvancia	1.097.756,80 €	345.920,00 €																		

<p><i>Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</i> <i>Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH)</i> <i>Modelo de informe base: MADRE 4.0 (GENESIS)</i></p>	<p>PEMBROLIZUMAB + QT Cáncer de mama triple negativo</p>
---	---

	Número de ciclos (Adyuvancia)	9	9	
	Número de pacientes (Adyuvancia)	15	15	
	Coste total Adyuvancia	926.232,30 €	291.870,00 €	
	Coste total del tratamiento anual para un hospital medio de 500 camas que atendería a una población de aproximadamente 300.000 habitantes	2.023.989,10 €	637.790,00 €	
<p>Por tanto, para un hospital medio de 500 camas que atendería a una población de aproximadamente 300.000 habitantes, este coste supondría, en lugar de los 3,5 millones de € que se recogen en el informe, 2 millones de euros. Asumiendo la reducción de precio del 68%, el coste sería de 637 mil € y no de 1,1 millones como se señalan en el informe.</p> <p>Propuesta alternativa: en base a lo expuesto con anterioridad, se solicita recalcular el coste total anual del tratamiento con pembrolizumab en neoadyuvancia y adyuvancia teniendo en cuenta la estimación de población susceptible de recibir tratamiento propuesta en la alegación anterior y que se ajusta más al uso en práctica clínica real de pembrolizumab para el tratamiento del CMTN localmente avanzado o estadios tempranos con alto riesgo de recidiva.</p>				

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.